

А.П.Викторов,
В.Г.Передерий,
А.В.Щербак

ВЗАИМО-
ДЕЙСТВИЕ
ЛЕКАРСТВ
И
ПИЩИ

А.П.
В.Г.
А.В.

ВЗАИ

Д
ЛЕ
И
ПИ

Кн

А.П.Викторов,
В.Г.Передерий,
А.В.Щербак

ВЗАИМО-
ДЕЙСТВИЕ
ЛЕКАРСТВ
И
ПИЩИ

Киев
«Здоровья»
1991

ББК 52.81
В43

УДК 615.015+613.2

Взаимодействие лекарств и пищи / Викторов А. П., Передерий В. Г., Щербак А. В. — К.: Здоровья, 1991. — 240 с. — ISBN 5-311-02683-3.

В монографии с современных позиций рассматриваются механизмы всасывания и элиминации в пищеварительном тракте, роль метаболизма лекарственных средств в печени, значение этих процессов для формирования фармакотерапевтического эффекта и безопасности лекарственной терапии. Сделана попытка обобщить данные, касающиеся возможных взаимодействий лечебных минеральных вод с пищей. В приложениях дается количественная и качественная оценка характера взаимодействий между отдельными лекарственными средствами и пищей.

Для научных работников, практических врачей всех специальностей.

Рецензент проф. Ц. Г. Масевич

Редактор Т. С. Кононова

Монография

Викторов Алексей Павлович. Передерий Вячеслав Григорьевич. Щербак Александр Викторович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ**

Зав. редакцией Н. К. Полонник. Оформление художника В. Р. Евича. Художественный редактор М. П. Черненко. Технический редактор Л. А. Запольская. Корректоры Н. Н. Бречак, Т. Н. Кабалюк

ИБ № 4566

Сдано в набор 13.05.91. Подп. к печ. 11.09.91. Формат 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 2. Гарн. лит. Печ. выс. Усл. печ. л. 12,6. Усл. кр.-отт. 12,6. Уч.-изд. л. 14,56. Тираж 4600 экз. Зак. 538. Цена 3 р. 80 к.

Издательство «Здоровья», 252601, ГСП, Киев-1, Чкалова, 65.

Белоцерковская книжная фабрика, 256400, Белая Церковь, ул. Карла Маркса, 4.

4108020000-103

В М209(04)-91 БЗ.5.8.91

ISBN 5-311-02686-3

© А. П. Викторов, В. Г. Передерий,
А. В. Щербак

ОТ АВТОРОВ

Из всех путей... организм наиболее тр... тественным являет... дение лекарств чер... из приоритетных сп... подчеркнуть, что л... ного приема наход... кольких часов до н... этого процесса зави... венного вещества... шок), степени напо... торики пищеварите... тивности и др. Поэ... взаимодействия лек... ществ. Одной из осн... дикаментов перорал... венного средства от... ния в пищеваритель... Взаимодействие... основными путями: п... рения, всасывания и... ненты, в свою очередь... лизм лекарств и от... ким врачам важно з... лекарственных преп... влиянием самой пи... нии пищеварения и, ... веществ в кровь. Взаимодействие с различн... ном приеме с различн... зать разнообразное и... ко на развитие фарма... никование осложне... тельный прием ле... хронических

ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	3
Глава 1. Основные лекарственные формы для перорального применения	5
Глава 2. Фармакокинетические процессы при пероральном применении лекарственных средств	21
Основные фармакокинетические параметры и их клиническое значение	21
Особенности пищеварения и механизмы всасывания в пищеварительном тракте у человека	33
Фармакокинетика лекарственных средств при энтеральном приеме	50
Глава 3. Основные принципы взаимодействия лекарственных средств	68
Глава 4. Взаимодействие лекарственных веществ с пищей	75
Влияние пищи на всасывание и биодоступность лекарственных веществ	77
Влияние лекарственных веществ на процессы всасывания нутриентов (пищевых веществ) в пищеварительном тракте	91
Влияние пищи и содержащихся в ней фармакологически активных веществ на фармакодинамику и метаболизм лекарственных веществ в организме	104
Глава 5. Особенности лекарственно-пищевых взаимодействий при различных функциональных состояниях организма	112
Особенности взаимодействия лекарств и пищи в пожилом и старческом возрасте	113
Фармакологический эффект при взаимодействии лекарств и пищи у детей	119
Особенности лекарственно-пищевых взаимодействий при беременности	130
Этнические особенности лекарственно-пищевых взаимодействий	132
Особенности взаимодействия лекарств и пищи при различной массе тела и питании	134
Влияние алкоголя и вызываемых им нарушений на действие лекарственных веществ	141
Глава 6. Пища как источник лекарственных веществ и других ксенобиотиков	144
Глава 7. Особенности перорального приема минеральных вод и пищи	151
Глава 8. Медикаментозные поражения пищеварительного тракта	161
Заключение	180
Приложение	182
Список литературы	225

ОТ АВТОРОВ

Из всех путей поступления лекарственных веществ в организм наиболее традиционным и вместе с тем наиболее естественным является пероральный. С другой стороны, введение лекарств через рот следует рассматривать как один из приоритетных способов, удобных для пациентов. Следует подчеркнуть, что лекарственные вещества после перорального приема находятся в пищеварительном тракте от нескольких часов до нескольких суток и более. Длительность этого процесса зависит от физического состояния лекарственного вещества (жидкость, эмульсия, суспензия, порошок), степени наполнения желудка пищей, ее состава, моторики пищеварительного тракта, его ферментативной активности и др. Поэтому большое значение имеет вопрос взаимодействия лекарственных препаратов и пищевых веществ. Одной из основных задач врача при назначении медикаментов перорально является предохранение лекарственного средства от возможного разрушения и видоизменения в пищеварительном тракте.

Взаимодействие пищи и лекарств осуществляется двумя основными путями: препараты влияют на процессы пищеварения, всасывания и утилизации пищи, а пищевые компоненты, в свою очередь, обуславливают всасывание, метаболизм лекарств и ответную реакцию организма. Практическим врачам важно знать, каким изменениям подвергаются лекарственные препараты при энтеральном введении под влиянием самой пищи, пищеварительных соков и процессов пищеварения и, наконец, иметь представление о влиянии составных частей пищи на всасывание лекарственных веществ в кровь.

Взаимодействие лекарственных веществ при пероральном приеме с различными ингредиентами пищи может оказать разнообразное и весьма существенное влияние не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение осложнений фармакотерапии. Кроме того, длительный прием лекарств (например, пожилыми людьми, при хронических заболеваниях) может способствовать наруше-

нию пищеварения, аппетита, возникновению алиментарных расстройств. Сложность изучения происходящих при этом процессов пока затрудняет интенсивность развития данного направления в клинической фармакологии. Однако накопленные отечественными и зарубежными исследователями факты и их обсуждение, обобщение позволяют уже в настоящее время обратить внимание практических врачей на значимость этой проблемы.

В настоящей книге авторы попытались суммировать сведения по проблеме взаимодействия пищи и лекарственных препаратов и помочь практическому врачу найти наиболее эффективный и безопасный путь введения лекарств с учетом возраста, упитанности, двигательной активности.

На наш взгляд, книга будет полезной не только врачам различных специальностей, но и средним медицинским работникам. Все критические замечания, направленные на улучшение данной книги, авторы примут с благодарностью.

Глава 1. ОС ФОРМЫ Д

Лекарственн

в виде определе
последних, их со
гии имеют больш
фекта практичес
карственных сред
характер вызыва
ных реакций или
ман, 1980). Сово
средство — его ле
ставляют первый
фекта у больного.

Лекарственная

средству удобное
достигается необх
хин и соавт., 1988
фармакокинетичес
форма лекарствен
симальный терапев
го действия (В. И.
карственная форма
программу трансп

От лекарственн
карственного веще
(R. Levy, 1985). Та
чем в таблетках; те
быстрее, чем из сир
действия (например
правила, дают мене
формы. При замене
ственно. При замене
его в крови больного

Глава 1. ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Лекарственные вещества попадают в организм больного в виде определенных лекарственных форм. Многообразие последних, их состав, особенности промышленной технологии имеют большое значение для проявления лечебного эффекта практически всех известных в настоящее время лекарственных средств. Кроме того, это во многом определяет характер вызываемых лекарственными средствами побочных реакций или осложнений фармакотерапии (И. С. Чекман, 1980). Совокупность взаимоотношений «лекарственное средство — его лекарственная форма и путь введения» составляют первый этап развития фармакологического эффекта у больного.

Лекарственная форма — придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект (В. К. Лепяхин и соавт., 1988). Иными словами, это рациональная с фармакокинетической точки зрения, удобная для хранения форма лекарственного препарата, обеспечивающая его максимальный терапевтический эффект при минимуме побочного действия (В. И. Прокопишин и соавт., 1982). В целом, лекарственная форма представляет собой материализованную программу транспорта биологически активной субстанции.

От лекарственной формы зависит и биодоступность лекарственного вещества, возникновение побочных реакций (R. Levy, 1985). Так, альбутерол в растворе эффективнее, чем в таблетках; теофиллин в ряде случаев абсорбируется быстрее, чем из сиропа; лекарственные формы продленного действия (например, лития, теофиллина, пропранолола), как правило, дают меньше побочных эффектов, чем обычные формы. При замене капсул, содержащих какое-либо лекарственное вещество, на таблетки того же вещества уровень его в крови больного может изменяться (при введении фенитоина в таблетках больным, привыкшим к фенитоину в капсулах, наблюдали случаи отравления). Биодоступность лекарственного вещества из таблеток и капсул также бывает различной. Например, установлено, что абсорбция триам-

терена и гидрохлортиазида из таблеток в 2 раза превышает их абсорбцию из капсул. Капсулы чаще, чем таблетки, вызывают побочное действие — раздражение пищевода вследствие прилипания к нему капсул. Растворение и биодоступность лекарственного вещества из одной и той же лекарственной формы может зависеть от размера частиц лекарственного вещества: биодоступность микронизированного левотироксина и гризеофульвина выше, чем немикронизированного.

При изучении на 10 добровольцах биодоступности нитроглицерина, вводимого в виде капсул и перорального раствора, отмечено, что у лиц, получавших пероральный раствор, концентрация его метаболитов в крови была значительно выше (P. Noonan, L. Benet, 1986). А. Melikian и соавторы (1988) на 28 добровольцах определяли биодоступность трех лекарственных форм калия хлорида — суспензии, капсулы и раствора. За 24 ч из суспензии всасывалось 22,6 мэкв калия, из капсулы — 19,1 и из раствора — 25,3. Степень всасывания калия из суспензии по отношению к капсуле составила 118 %, суспензии по отношению к раствору — 90 %. За 48 ч из суспензии всасывалось 26 мэкв, из капсулы — 23,1 и из раствора — 30,4. Степень всасывания калия из суспензии по отношению к капсуле составила 112 %, по отношению к раствору — 85 %.

Нередко прием пищи по-разному влияет на всасывание препаратов из лекарственных форм. По-видимому, растворы и суспензии препаратов менее подвержены влиянию пищи из-за их относительно свободного перемещения из желудка в кишки. С другой стороны, таблетки с кишечнорастворимым покрытием особенно чувствительны к приему пищи, поскольку длительное нахождение их с пищей в желудке может существенно задержать всасывание препарата (Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985). В исследовании с основанием эритромицина показано, что при приеме незащищенных таблеток натощак (после 10-часового голодания) препарат хорошо всасывается в кровь: площадь под фармакокинетической кривой примерно на 50 % больше, чем при использовании таблеток, покрытых пленкой или кишечнорастворимым покрытием. При менее длительном голодании (в течение 2 ч до приема препарата) отмечалось существенное снижение всасывания незащищенного эритромицина (площадь под кривой концентрации эритромицина в крови уменьшалась более чем в 2 раза при постоянстве этого параметра для двух других лекарственных форм).

Пища значительно замедляет всасывание лекарственных веществ (ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, тео-

филлина) из таблеток
крытием, но практиче-
ственного вещества из
вия, полученных из
ночным покрытием (М
блюдаемое явление а
эвакуации твердых ко
висит от их размеров
дятся мелкие частицы
метным в тех случаях,
блеток превышал 5 мм
что из лекарственных
наиболее предпочтитель
нове микрогранул, и ча
фект которых в меньш
пищи.

В своей книге «Клини-
логов и В. П. Яковлев
влияния пищи на биодо-
демонстрированные Р. В
личным лекарственным
ров. В зависимости от
пища может уменьшать,
какого влияния на всасы-
ном это связано со стабил-
желудка. Свободное ос-
среде желудка, поэтому
боксидная или нейтраль-
всасывается более полно
сопровождается выделени-
лотоводородной кислоты (сте-
стеариновой кислоты (сте-
ступность стеарата не за-
в результате чего прием п
действие на всасывание п
гичные наблюдения связы-
ми эритромицина — эсто-
случаях прием препарата
биодоступность препара-
эти эффекты развиваются
сле многократного приема
Особое значение имеет
ной формы и наиболее

филлина) из таблеток матричного типа или с пленочным покрытием, но практически не влияет на всасывание лекарственного вещества из препаратов пролонгированного действия, полученных из микрогранул или мелких частиц с пленочным покрытием (M. Boutin-Pannetier и соавт., 1986). Наблюдаемое явление авторы объясняют тем, что скорость эвакуации твердых компонентов содержимого желудка зависит от их размеров (в первую очередь из желудка выводятся мелкие частицы). Влияние пищи было наиболее заметным в тех случаях, когда диаметр нераспадающихся таблеток превышал 5 мм. В связи с этим авторы заключили, что из лекарственных форм пролонгированного действия наиболее предпочтительны препараты, полученные на основе микрогранул, и частицы с пленочным покрытием, эффект которых в меньшей степени зависит от воздействия пищи.

В своей книге «Клиническая фармакокинетика» Л. Е. Холодов и В. П. Яковлев (1985) описывают разнообразные влияния пищи на биодоступность препаратов, хорошо продемонстрированные P. Welling (1977) применительно к различным лекарственным формам эритромицина и его эфиров. В зависимости от используемой лекарственной формы пища может уменьшать, увеличивать или не оказывать никакого влияния на всасывание этого антибиотика. В основном это связано со стабильностью лекарства в кислой среде желудка. Свободное основание разлагается в кислотной среде желудка, поэтому натошак, когда среда желудка слабощелочная или нейтральная, эритромицин — основание — всасывается более полно, чем после приема пищи, который сопровождается выделением значительных количеств кислотосодержащего желудочного сока. Эфир эритромицина и стеариновой кислоты (стеарат) устойчив к действию хлористоводородной кислоты желудочного сока, поэтому биодоступность стеарата не зависит от pH содержимого желудка, в результате чего прием пищи оказывает обычно тормозящее действие на всасывание этой лекарственной формы. Аналогичные наблюдения связаны с другими стабильными эфирами эритромицина — эстолатом и этилсукцинатом; в этих случаях прием пищи не изменяет или несколько увеличивает биодоступность препарата у людей, причем показано, что эти эффекты развиваются как после однократного, так и после многократного приема препаратов.

Особое значение имеет выбор рациональной лекарственной формы и наиболее адекватного пути введения лекарственных веществ у детей, лиц пожилого и старческого возраста, пациентов с ХНК, ХПН и больных других групп.

Только таким путем можно обеспечить оптимальную фармакотерапевтическую эффективность лекарственного средства и избежать возникновения и развития побочных реакций, реализуя таким образом главные требования, предъявляемые к современной лекарственной терапии: индивидуализация, адекватность, эффективность и безопасность. Роль лекарственной формы и реализации указанных принципов неоспорима. Как полагают В. И. Прокопишин и соавторы (1982), выбор для конкретного лекарственного вещества рациональной лекарственной формы позволяет: максимально использовать лечебное действие препарата при минимальном побочном эффекте; существенно изменить характер действия препарата; пролонгировать действие лекарственного вещества; ускорить всасывание и выведение действующего ингредиента; уменьшить или купировать аллергические реакции, обусловливаемые действием ингредиента; устранить нежелательные действия физико-химических свойств ингредиентов (цвет, запах, вкус и других) на психику больного.

В настоящее время общепризнано, что пероральный способ введения лекарственных средств в организм для большой группы препаратов является основным. Преимущества этого пути введения лекарств: естественность попадания лекарств в организм, удобство и достаточная точность дозирования. Однако, несмотря на кажущуюся простоту и удобства, пероральный путь введения имеет ряд существенных недостатков (Р. С. Сатоскар, С. Д. Бандаркар, 1986): а) действие лекарственных препаратов развивается медленно; б) он не пригоден для препаратов, оказывающих раздражающее действие на пищеварительный тракт и обладающих неприятным вкусом; в) препараты невозможно ввести при рвоте и их введение теряет смысл при диарее; г) этот путь введения исключается, если больной находится без сознания или малоконтактен; д) внутрь нельзя вводить лекарственные средства, разрушающиеся под влиянием пищеварительных ферментов, например, инсулин; кроме того, существуют препараты, например тестостерон, которые всасываются в пищеварительном тракте, но после всасывания разрушаются в печени, и системной циркуляции достигает лишь очень небольшое количество их; е) всасывание некоторых препаратов незначительно или они всасываются не всегда одинаково.

Особенно серьезные трудности возникают в случае поражения печени и других органов пищеварительного тракта, нарушения процессов глотания и поражения сердечно-сосудистой системы с застойными явлениями, так как процес-

сы всасывания при
(А. И. Тенцова, И. С. А.
Все лекарственные
агрегатному состоянию
Так, по агрегатному с
ленные формы (табл
горчичники, медицин
вые капсулы, облатки
зи, суппозитории, пас
медицинские каранда
карственные формы
стой, отвары, капли, к
ленные формы (газы, п
Для перорального
жидкие лекарственные
1982; И. С. Чекман, И.
ственные формы для пе
зуют в медицинской пр
преимуществам перед
зирования, удобство пр
В таблетках и драже л
запах лекарства, что с
Из твердых лекарстве
нение получили порош
сулы, гранулы и др.
Порошки — твердая
него и наружного при
нескольких измельчен
вом сыпучести (ГФХ)
венной формы являют
тельная дешевизна, а т
става. Степень измель
приеме внутрь в како
их растворения и всасы
достигает 0,1 г, то в та
образующие вещества
свежловичный сахар, г
дрокарбонат, порошок
тывать при назначении
ких состояний. В поро
гигроскопичные и легк
та вещества.
Таблетки —

сы всасывания при этих состояниях резко нарушаются (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1974).

Все лекарственные формы обычно классифицируют по агрегатному состоянию, способу введения и дисперсности. Так, по агрегатному состоянию выделяют: твердые лекарственные формы (таблетки, драже, порошки, сборы, гранулы, горчичники, медицинские карандаши, твердые желатиновые капсулы, облатки); мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории, пасты, пилюли, желатиновые капсулы, медицинские карандаши на жировых основах); жидкие лекарственные формы (растворы, эмульсии, суспензии, настои, отвары, капли, кожные клеи); газообразные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли).

Для перорального пути введения применяют твердые и жидкие лекарственные формы (Д. А. Харкевич и соавт., 1982; И. С. Чекман, И. Ф. Полякова, 1985). Твердые лекарственные формы для перорального введения широко используют в медицинской практике благодаря их существенным преимуществам перед другими (относительная точность дозирования, удобство при транспортировке, хранении и т. д.). В таблетках и драже легко маскируются неприятные вкус и запах лекарства, что особенно важно в детской практике. Из твердых лекарственных форм наибольшее распространение получили порошки, таблетки, драже, капсулы, спансулы, гранулы и др.

Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести (ГФХІ). Преимуществами данной лекарственной формы являются простота изготовления и относительная дешевизна, а также возможность варьирования состава. Степень измельчения лекарственных средств при приеме внутрь в какой-то мере определяет интенсивность их растворения и всасывания. Если в порошках выписывают сильно действующие вещества и масса одного порошка не достигает 0,1 г, то в таких случаях к нему добавляют формообразующие вещества (конституенты): тростниковый или свекловичный сахар, глюкозу, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, порошок корня солодки. Это необходимо учитывать при назначении порошков больным сахарным диабетом, ахилическим гастритом и рядом других патологических состояний. В порошках не рекомендуется выписывать гигроскопичные и легко разлагающиеся под влиянием света вещества.

Таблетки — дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарствен-

ных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения (ГФХІ).

Таблетки являются удобной лекарственной формой: они приятны на вид, длительное время сохраняются, маскируют неприятный вкус многих лекарственных веществ, портативны. Однако в некоторых случаях они могут вызывать механическое или химическое раздражение слизистой оболочки пищевода и желудка, а также утратить способность распадаться в пищеварительном тракте; в них в результате длительного хранения могут произойти химические изменения. Таблетки позволяют довольно точно дозировать лекарственные вещества.

В состав таблеток входят лекарственные и вспомогательные вещества (альгиновая кислота и ее натриевая соль, ацетилцеллюлоза, ацетилфталилцеллюлоза и ее натриевая соль, аэросил, воск, гликоколь, глюкоза, декстрин, желатин, индигокармин, какао, кальция карбонат, каолин, кислота винная, кислота лимонная, крахмал, магния карбонат, маннит, масло растительное, метилцеллюлоза, мука пшеничная, натрия гидрокарбонат, сахар, сахар молочный, сорбит и др.—ГФХІ). Последние служат для получения таблеток необходимой массы при малой дозе лекарственного вещества. Иногда таблетки покрывают оболочками (пшеничной мукой, декстрином, крахмалом, пищевыми лаками и красками, воском и др.), что маскирует вкус лекарственного вещества, придает таблетке более привлекательный вид и предохраняет ее содержимое от различных внешних воздействий. Масса таблеток, покрытых оболочками, не должна превышать удвоенной массы таблетки без оболочки. Разновидностью таблеток, покрытых оболочкой, являются так называемые кишечнорастворимые таблетки, покрытые специальной оболочкой и предназначенные для всасывания в полости кишок. Некоторые таблетки предназначены для сублингвального применения (например, содержащие нитроглицерин, метилтестостерон и др.); они быстро распадаются и в течение 2—3 мин всасываются из полости рта.

Драже — твердая, дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Для защиты лекарственных веществ от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой, которая растворяется в тонкой кишке.

Для удлинения времени действия лекарственных веществ используют многослойные таблетки и драже, в которых каждая очередная порция лекарства, и следовательно, ее

оболочка начинают растворяться и всасываться лишь после усвоения лежащего выше слоя.

Капсулы — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку (ГФХІ). Они предназначены для маскировки неприятных свойств (вкуса, запаха) или предохранения слизистых оболочек от раздражающего действия некоторых лекарственных средств. В них помещают дозированные порошкообразные, гранулированные, пастообразные, полужидкие или жидкие лекарственные вещества для приема внутрь. Различают два типа капсул (ГФХІ): твердые, с крышечками, и мягкие, с цельной оболочкой. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл. Оболочка мягких капсул бывает жесткой или эластичной в зависимости от содержания пластификаторов.

В настоящее время широко применяют желатиновые капсулы пролонгированного действия, в которых фармакологическая активность препаратов регулируется за счет покрытия их специальными оболочками, в том числе силиконовыми производными целлюлозы (В. И. Прокопишин и соавт., 1982). Время растворения таких капсул зависит от характера оболочки. Крахмальные капсулы (облатки) готовят из крахмала или пшеничной муки. Они белого цвета, без вкуса и запаха, от влаги быстро размягчаются, отличаются большой пористостью, поэтому их нельзя использовать для гигроскопических и летучих веществ. Желатиновые капсулы готовят из чистого желатина, воды и глицерина; от количества последнего зависит их эластичность. Не рекомендуется назначать лекарственные вещества в капсулах детям, тяжелобольным и больным в бессознательном состоянии.

В последнее время большое распространение получило микрокапсулирование препаратов. Микрокапсулы применяют как сами по себе, так и в виде лекарственных форм (спансулы, медулы, суспензии, эмульсии, таблетки типа «ретард», брикеты и др.).

Микрокапсулы — это мельчайшие частицы твердого или жидкого вещества, покрытые оболочкой из полимерного или другого материала (В. Я. Лебеденко и соавт., 1979). Размер микрокапсул может колебаться от 1 до 5000 мкм при толщине оболочки от 0,1 до 200 мкм. Наиболее широко применяют микрокапсулы размером 100—500 мкм. Содержание действующих веществ обычно составляет 15—99 % их массы (в среднем 50—55 %). Форма микрокапсул определяется агрегатным состоянием содержимого и методом получения микрокапсул: жидкие вещества приобретают шарообразную форму, твердые — овальную или неправильную геометри-

ческую. Толщина и механическая прочность оболочек, их проницаемость для лекарственных веществ и биологических жидкостей и другие свойства зависят от качества материала оболочки, цели использования капсулируемого вещества, а также от технологического процесса получения микрокапсул.

В настоящее время микрокапсулированию подвергают целый ряд лекарственных веществ: витамины, ферменты, снотворные, антибиотики, антиастматические, противовоспалительные и другие средства. Микрокапсулированные лекарственные препараты выпускают в виде порошков, таблеток, брикетов, эмульсий, ректальных свечей, суспензий, паст, мазей и других лекарственных форм.

Из других твердых лекарственных форм для внутреннего применения определенное значение имеют микродраже, спансулы и гранулы.

Микродраже получают при нанесении лекарственного вещества и сахарного сиропа (как склеивающего вещества) на мелкие зернышки сахара или путем суспендирования порошкообразного лекарственного вещества в расплавленной смеси покрывающих средств (воска, ацетилового спирта, стеариновой кислоты и др.). Микродраже имеет диаметр 30—50 мкм, может быть покрытым и непокрытым. В зависимости от соотношения лекарственного и покрывающих веществ получают микродраже с различным временем освобождения действующего начала. При добавлении эмульгаторов можно изменить скорость освобождения лекарственного вещества.

Спансула — это капсула для внутреннего применения, содержащая смесь микродраже с различным временем растворения лекарственных веществ. В спансуле можно смешивать 3 и более типов микродраже с разным временем освобождения, а значит, и всасывания действующего начала. В спансулу можно помещать 50—400 микродраже, а также взвеси и жидкости.

Гранулы — лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинки круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь лекарственных и вспомогательных веществ (ГФХІ). Их готовят заводским способом, они должны быть однородны по окраске, размером 0,2—3 мм. В качестве вспомогательных веществ применяют: сахар, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, винно-каменную кислоту, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, сироп сахарный и другие вещества.

Из жидких лекарственных форм для перорального применения используют растворы, капли, микстуры, настойки,

экстракты, настои и отвары, слизи, сиропы, эмульсии, суспензии.

Раствор — это жидкая лекарственная форма, полученная путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ. Раствор состоит из основного действующего вещества и растворителя. Простой раствор содержит один растворенный препарат, сложный — несколько ингредиентов. В зависимости от применяемого растворителя растворы подразделяют на водные, спиртовые и масляные. Растворы для внутреннего употребления назначают больным либо ложками (емкость столовой ложки для водных растворов в среднем равна 15 г; десертной — 10 г; чайной — 5 г), либо каплями.

Капли — это жидкая лекарственная форма, предназначенная для внутреннего или наружного применения в виде капель. В качестве растворителя чаще всего используют дистиллированную воду, иногда спирт, масло и др. При назначении капель необходимо помнить об их количествах в различных жидкостях. При температуре 20 °С 1 мл дистиллированной воды содержит 20 капель, 1 мл спиртового раствора — 45—52 капли, 1 мл эфирной жидкости — 62 капли, 1 мл масла — 30 капель. Количество капель в 1 мл различных жидких лекарственных форм приведено в табл. 1.

Микстура — жидкая лекарственная форма, представляющая собой смесь различных лекарственных веществ, растворенных или находящихся во взвешенном состоянии в той или иной жидкости. В их состав входят различные воды, отвары, настои, настойки и экстракты, сиропы, растворимые и нерастворимые порошки. Преимущество их в том, что растворенные или раздробленные в жидкости вещества быстрее всасываются и дают эффект, чем при введении их в твердых лекарственных формах; при этом менее проявляется раздражающее действие некоторых веществ на ткани. Из недостатков следует отметить недостаточную точность дозировки, быструю потерю активности ингредиентов. Микстуры готовят на дистиллированной воде.

Настойки представляют собой окрашенные жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента (ГФХІ). Это галеновые препараты, которые дозируют каплями, являются стойкой лекарственной формой и при комнатной температуре окружающей среды могут сохраняться длительное время.

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья (ГФХІ). По консистенции различают жидкие, густые и сухие экстрак-

Таблица 1. Количество капель в 1 г и в 1 мл, масса 1 капли жидких лекарственных препаратов при 20 °С по стандартному каплемеру с отклонениями $\pm 5\%$ (ГФХІ, 1990)

Наименование	Количество капель		Масса 1 капли, мг
	в 1 г	в 1 мл	
Кислота хлористоводородная разведенная	20	21	50
Адонизид	35	34	29
Эфир медицинский	87	62	11
Вода дистиллированная	20	20	50
Хлороформ	59	87	17
Кордиамин	29	29	34
Экстракт боярышника жидкий	53	52	19
Экстракт крушины жидкий	39	40	26
Нашатырно-анисовые капли	56	49	18
Масло мяты перечной	51	47	20
Раствор адреналина гидрохлорида 0,1 %	25	25	40
Раствор ретинола ацетата масляный	45	41	22
Раствор йода спиртовый 5 %	49	48	20
Раствор йода спиртовый 10 %	63	56	16
Раствор нитроглицерина 1 %	65	53	15
Настойка полыни	56	51	18
Настойка красавки	46	44	22
Настойка ландыша	56	50	18
Настойка пустырника	56	51	18
Настойка мяты перечной	61	52	16
Настойка валерианы	56	51	18
Валидол	54	48	19

Примечание. Стандартный каплемер имеет наружный диаметр выпускной трубки 3 мм, внутренний — 0,6 мм, калибруется по дистиллированной воде путем 5-кратного взвешивания 20 капель, масса которых должна быть от 0,95 до 1,05 г. Капли следует отмеривать путем свободного истечения жидкости, каплемер должен находиться в строго вертикальном положении.

ты. Густые и сухие экстракты дозируют в единицах массы и применяют в виде капсул, порошков, таблеток. Жидкие экстракты дозируют в каплях.

Настои и отвары — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов) (ГФХІ). Они заменяют менее удобные для приема порошки из сухих растений. Отвар отличается от настоя режимом экстракции. К недостаткам следует отнести малые сроки хранения (3—4 дня), обу-

словленные быстрым развитием бродильных процессов, приводящих к их порче; трудность дозирования (ложками).

Слизи — дисперсные системы, в которых мельчайшие частицы слизистых веществ, являющихся гидрофильными коллоидами, образуют с водой стойкие комплексы. Получают их путем обработки водой слизистых веществ растительного происхождения. Используют чаще с раздражающими веществами в микстурах в количестве 10—30 % от общего объема микстуры. Будучи фармакологически индифферентными веществами, слизи покрывают тонким слоем слизистую оболочку и предохраняют ее от раздражающего действия. Кроме того, их назначают внутрь при ожогах и воспалительных процессах слизистой оболочки пищеварительного тракта.

Сиропы — концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества, фруктовые пищевые экстракты (ГФХІ). Они представляют собой густые прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах. Применяют их с целью исправления вкуса лекарственных веществ, особенно широко в педиатрической практике. Различают сиропы вкусовые (сахарный, вишневый, малиновый, мандариновый и др.) и лекарственные (алтейный, ревеня, шиповника, солодки и др.).

Эмульсия — однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или парентерального применения (ГФХІ). Дисперсионной средой в эмульсии является вода, а дисперсной фазой — нерастворимые в воде жидкости (жирные и эфирные масла, бальзамы и др.). Любая эмульсия состоит из трех частей — среды, взвешенного вещества и эмульгатора. Лекарственные вещества находятся в эмульсии в дисперсном состоянии. С раздроблением вещества возрастает его свободная поверхность, что в значительной степени способствует повышению его адсорбирующих свойств вследствие увеличивающейся возможности взаимодействия с тканями. Одновременно маскируется неприятный вкус жирных масел и некоторых других веществ, смягчается раздражающее действие лекарственных средств. К масляным эмульсиям нередко добавляют различные лекарственные средства.

Суспензии — жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде (ГФХІ). Пе-

ред употреблением суспензии необходимо взбалтывать в течение 1—2 мин до равномерного распределения частиц твердой фазы в жидкой дисперсионной среде. Нерастворимые лекарственные вещества с оптимальной степенью измельчения можно дозировать, поддерживая специальными приемами и введением особых веществ их агрегативную и седиментационную устойчивость (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1974).

В связи с тем что при пероральном приеме важное значение приобретают вкусовые свойства лекарственных форм, необходимо остановиться на такой группе вспомогательных веществ, как корригирующие, тем более, что они при ряде патологических состояний (например, сахарном диабете) могут оказывать негативное воздействие на организм больного, а также изменять фармакокинетические параметры ряда лекарственных средств.

Корригирующие вещества должны придавать лекарству приятный вкус, запах и красивый внешний вид, хорошо смешиваться с лекарством и не снижать активности его, стабильности и устойчивости. В качестве корригирующих веществ могут применяться лишь индифферентные или полезные для человека вещества (А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, 1969). Выбор корригирующих веществ, получение приятных на вкус лекарств зависят прежде всего от вкуса лекарственного вещества, его физико-химических свойств и лекарственной формы, в которой оно будет применяться. Чаще всего для коррекции лекарств используют сладкие, ароматические вещества и красители.

Чаще всего в качестве корригирующего вещества применяют сахар, главным образом в сочетании с какао, кофе, однако в детской практике использование этих веществ требует большой осторожности. При корригировании неприятного вкуса бромидов, хлоридов, сульфатов, некоторых органических препаратов наиболее приемлемы среды, содержащие вишневый и черносмородиновый сиропы (А. И. Тенцова, 1971).

Сиропы являются универсальными корригирующими средами для жидких лекарственных форм, причем наиболее целесообразно их применять в педиатрии. Однако имеются данные, что у ряда препаратов в присутствии сиропов снижается стабильность, задерживается их всасывание (А. И. Тенцова, 1977).

Наряду с вышеописанными, за рубежом применяется еще целый ряд лекарственных форм, главным образом официнальных, предназначенных для перорального приема. Они представлены в табл. 2.

Таблица 2. Официальные лекарственные формы для перорального применения, используемые за рубежом (по С. И. Золотухину, 1968)

Лекарственная форма	Латинское название	Определение, свойства
Глоссетты	Glossetes	Небольшие таблетки, предназначенные в основном для сублингвального применения. Легко растворяются в полости рта, что способствует быстрому всасыванию со слизистой оболочки
Карамели	Caramel	Твердые лекарственные формы, приготовленные по типу конфет. Лекарственные вещества смешивают с сахаром и патокой с добавлением вкусовых, ароматических и красящих веществ. Предназначены в основном для лечения заболеваний полости рта (их держат во рту до полного растворения)
Пастилки	Trochisci	Твердые плоские лекарственные формы, получаемые путем смешивания лекарственных веществ с сахаром и слизями
Бальзамы	Balsama	Жидкости с ароматическим запахом, получаемые из растений. Обладают антисептическими и дезодорирующими свойствами, оказывают отхаркивающее действие
Глотки	Haustus	Жидкие лекарственные формы, предназначенные для однократного приема внутрь (на 1 глоток)
Лимонады	Limonata	Сладкие, подкисленные жидкости. Готовят перед употреблением путем растворения в воде простых сиропов и пищевых кислот
Магмы	Magma	Суспензии больших по объему растворимых веществ, например, магнезии и висмута
Напитки	Potiones	Жидкая лекарственная форма, в состав которой входят активные вещества, вода и различные сиропы
Кахеты	Cacheta	Получают путем спрессования смеси пшеничной муки, крахмала и воды между нагретыми железными пластинками. Используют для помещения в них порошков. В пищеварительном тракте быстро растворяются

Следует отметить, что фармацевтическая наука постоянно ведет поиск новых лекарственных форм для перорального приема, наиболее перспективные из них — лиоки.

Леоки — новая лекарственная форма, полученная методом лиофилизации и предназначенная для перорального введения лекарственных веществ. Они представляют собой твердое пористое тело, содержащее одно или несколько действующих веществ, диспергированных в подложке (Т. Jaccard, J. Leyder, 1985). Геометрическая форма леоков определяется формой матрицы, использованной при их изготов-

лении. Введение лекарственных веществ в виде лиофилизатов позволяет ускорить резорбцию лекарственного вещества, усилить его терапевтический эффект, улучшить биодоступность (особенно плохо растворимых лекарственных веществ) и переносимость отдельных веществ, улучшить стабильность, избежать проблем, связанных с несовместимостью лекарственных веществ, с проглатыванием твердых лекарственных форм у пожилых и детей. Перед применением лиофилизатов можно растворить в воде. Кроме того, их можно использовать сублингвально.

Успехи современной фармакотерапии, помимо других факторов, связаны с оптимизацией уже существующих, а также разработкой принципиально новых лекарственных форм (К. В. Алексеев и соавт., 1987). Среди последних большой интерес представляют препараты с регулируемым (контролируемым) высвобождением лекарственных веществ и системы их направленной доставки к органу-мишени.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением обеспечивают быстрое достижение и длительное удержание на постоянном уровне терапевтической концентрации лекарственных веществ в плазме крови, постоянство фармакологического эффекта. Применение лекарственных форм данного типа позволяет уменьшить курсовую дозу, устранить раздражающее действие лекарственных веществ на пищеварительный тракт, уменьшить частоту побочных эффектов. Наибольшее внимание среди этих лекарственных форм привлекают так называемые терапевтические системы, применяемые перорально, трансдермально и т. д. (Т. Higuchi, 1983).

Еще более перспективна возможность направленной доставки лекарственных веществ к заданному органу (ткани)-мишени (например, в легкие, печень) или специфические клетки органа (в гепатоциты, эндотелиальные клетки и др.), а также в специфические структуры клетки (например, в лизосомы, цитоплазму). Это позволяет также значительно снизить токсичность лекарств и более экономно их расходовать.

Современные подходы к созданию новых пероральных лекарственных форм в значительной степени связаны с успехами, достигнутыми в изучении физиологии пищеварительного тракта, фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.

Для обеспечения оптимального режима лечения многих заболеваний, включая хронические, необходимо поддерживать постоянные концентрации лекарственных веществ в плазме крови, что достигается за счет постоянной скорости

их высвобождения из
N. Peras, 1981).

Значительный интерес
лируемой доставки лекар
нию терапевтических
внутри (К. В. Алексеев
тролируемое высвобожд
гается за счет включе
ченную растворимость
тракта, а также приме
происходит лишь с пов
ки) или таблеток повт
или в таблетках, но обо
карственными и вспомо
вания осмотических нас

Наиболее перспектив
осмотическая система
предназначенных для
насоса, элементарного
го осмотического насоса

Пероральная терапев
ляет собой перфорирова
ку, которая состоит из
мой мембраны и неболь

Высвобождение лекар
«орос» осуществляется с
ет внутрь таблетки через
рость проникновения оп
ми мембраны. Затем лекар
в ядре, растворяется, воз
давление увеличивается
или ионов, находится
вор внутри мембраны ста
нием осмотического давл
ственного вещества выбра
стие в мембране. Объем р
мембрану, равен объему
раствора. До тех пор по
концентрация лекарствен
лекарственной сред
рость проникновения сред
рость высвобождения
ства остаются посто
сывается

их высвобождения из лекарственной формы (R. Langer, N. Peras, 1981).

Значительный интерес, проявляемый к проблеме контролируемой доставки лекарственных веществ, привел к созданию терапевтических систем, предназначенных для приема внутрь (К. В. Алексеев и соавт., 1987). При этом контролируемое высвобождение лекарственных веществ достигается за счет включения в их матрицы, имеющие ограниченную растворимость в содержимом пищеварительного тракта, а также применения таблеток, растворение которых происходит лишь с поверхности (нераспадающиеся таблетки) или таблеток повторного действия, пеллет в капсулах или в таблетках, ионообменных смол, комплексов между лекарственными и вспомогательными веществами, использования осмотических насосов.

Наиболее перспективной в настоящее время является осмотическая система «орос», разработанная в 3 типах, предназначенных для приема внутрь: миниосмотического насоса, элементарного осмотического насоса и двухтактного осмотического насоса.

Пероральная терапевтическая система «орос» представляет собой перфорированную покрытую оболочкой таблетку, которая состоит из осмотического ядра, полупроницаемой мембраны и небольшого отверстия в мембране.

Высвобождение лекарственного вещества из системы «орос» осуществляется следующим образом. Вода проникает внутрь таблетки через полупроницаемую мембрану. Скорость проникновения определяется структурой и свойствами мембраны. Затем лекарственное вещество, находящееся в ядре, растворяется, возникающее при этом осмотическое давление увеличивается пропорционально числу молекул или ионов, находящихся в единице объема раствора. Раствор внутри мембраны становится насыщенным. Под действием осмотического давления насыщенный раствор лекарственного вещества выбрасывается через небольшое отверстие в мембране. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. До тех пор пока поддерживается насыщенная концентрация лекарственных веществ в системе, т. е. часть лекарственного вещества остается нерастворенной, скорость проникновения среды растворения в таблетку и скорость высвобождения растворенного лекарственного вещества остаются постоянными. Кинетика этого процесса описывается уравнением нулевого порядка (М. Kendall и соавт., 1982; J. Rogers и соавт., 1983).

В дальнейшем при полном растворении лекарственного вещества происходит постепенное разбавление насыщенного раствора за счет постоянного поступления в таблетку среды растворения, что приводит к замедлению скорости высвобождения. Кинетика этого процесса описывается уравнением первого порядка. Если отверстие в мембране достаточно мало, то возникающее осмотическое давление при растворении лекарственного вещества в определенной степени повышается. При применении хорошо растворимого лекарственного вещества происходят быстрое разбавление насыщенного раствора и резкое уменьшение скорости высвобождения. Так, терапевтическая система, содержащая в качестве ядра калия хлорид, имеющий плотность 2 г/см^3 , высвобождает с постоянной скоростью около 40 % лекарственного вещества по уравнению нулевого порядка. Большинство лекарственных веществ имеют меньшие значения плотности. Поэтому терапевтическая система, в которой ядро имеет плотность $1,25 \text{ г/см}^3$, высвобождает лекарственное вещество с постоянной скоростью в количестве 68 % (Т. Theeuwes, 1985). Время установления постоянной скорости высвобождения лекарственных веществ из терапевтической системы «орос» имеет большое значение, так как длительность нахождения системы в пищеварительном тракте лимитирована.

Из вышеизложенного следует, что для терапевтических систем осмотического типа могут быть использованы лекарственные вещества с определенными физико-химическими свойствами, включая растворимость, размер частиц, тип соединения (соль или основание), плотность ядра таблетки (давление прессованием) и др. Очевидно, чем больше плотность ядра таблетки, тем выше доза постоянно высвобождающегося лекарственного вещества. А так как плотность вещества является постоянной характеристикой, то при изготовлении лекарственной формы используют большое давление прессования, что приводит к удлинению степени растворения и более длительному высвобождению лекарственных веществ.

Следует отметить, что не все лекарственные вещества по своим физико-химическим свойствам, например растворимости, могут быть использованы в осмотических терапевтических системах.

В ряде случаев подбирают осмотически активное вспомогательное вещество, чаще натрия хлорид или маннит, которые смешивают с содержимым ядра таблетки в определенном соотношении или используют двухкамерную осмотическую систему. Последняя состоит из ядра и резервуара, от-

деленного от него с помощью мембраны.

Вместе с тем следует отметить, что в указанный период времени отсутствуют надежные данные, ускоренное высвобождение веществ, необходимых для лечения, также их высокая стоимость.

Таким образом, в настоящее время имеется целый ряд лекарственных систем для приема внутрь. Знание особенностей действия лекарственных средств позволит врачам подобрать лекарственную форму для каждого конкретного пациента, что позволит избежать ряда неприятных последствий для пациентов.

Глава 2. ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, превращения (биотрансформации) и выведения лекарственных средств из организма. Фармакокинетический этап фармакодинамики. (Н. Е. Холодов, В. П. Соавт., 1988).

Константа скорости абсорбции — K_a — характеризует скорость поступления лекарственного вещества в системный кровоток. Поступившее в организм лекарственное вещество не всегда попадает в системный кровоток, а часть его может быть выведена из организма через почки, печень, желчь и др. органы.

деленного от него с помощью непроницаемой, эластичной мембраны.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что широкому применению указанных новых лекарственных форм препятствуют отсутствие надежных методов оценки качества продукции, ускоренное привыкание к некоторым лекарственным веществам, необходимость дополнительного информирования больного об особенностях применения этих систем, а также их высокая стоимость.

Таким образом, в настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд лекарственных форм, предназначенных для приема внутрь. Знание преимуществ и недостатков каждой из них позволит врачу выбрать наиболее оптимальную лекарственную форму для назначения определенного лекарственного средства конкретному больному, даст возможность увеличить эффективность фармакотерапии, а также избежать ряда неприятных ощущений и побочных реакций у пациентов.

Глава 2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения в органах и тканях, превращения (биотрансформации) и выведения лекарственных средств из организма во времени. Каждый фармакокинетический этап может быть описан математически с помощью принятых фармакокинетических и биофармацевтических параметров (Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, 1981; Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985; Л. Е. Холодов и соавт., 1988).

Константа скорости абсорбции (всасывания) характеризует скорость поступления препарата из места введения (обозначение — K_{01} , размерность — г^{-1} , мин^{-1}). Биодоступность лекарственного средства — относительное количество лекарственного вещества, которое достигает системного кровотока (обозначение — f , размерность — %). Поступившие в организм лекарственные вещества всасываются в различной степени. Кроме того, всасывающееся вещество не всегда попадает в кровь полностью, т. е., проходя через печень, может частично разрушиться. Под биологической доступностью понимают ту часть принятой дозы,

которая попадает в кровь. Кроме свойств самого вещества, на биологическую доступность могут влиять технология изготовления лекарственной формы, взаимодействие с пищей и некоторые другие условия.

Биодоступность лекарственного средства после внутривенного введения всегда равна 100 %. Однако при других путях введения (внутримышечном, пероральном и др.) она по тем или иным причинам меньше 100 %. Поэтому на практике биодоступность определяют по формуле:

$$f = \frac{\text{АИС (в/м или внутрь)}}{\text{АИС (в/в)}} \quad (\text{при одинаковых дозах})$$

$$f = \frac{\text{АИС (в/м или внутрь)}}{\text{АИС (в/в)}} \cdot \frac{\text{Д (в/в)}}{\text{Д (в/м или внутрь)}} = 100 \% \quad (\text{при разных дозах}),$$

где Д — доза, АИС — площадь под кривой концентрация — время.

Для практической медицины очень важное значение имеет также скорость поступления лекарственного средства в системную циркуляцию.

Следует различать термины «биодоступность» — «биоэквивалентность», с одной стороны, и «биодоступность» и «всасывание», — с другой. Биоэквивалентность — это сравнительная биодоступность, т. е. когда степень и скорость всасывания изучаемого препарата статистически не отличаются от показателей лекарственного препарата. Например, разные лекарственные формы: таблетки, капсулы, раствор одного и того же соединения, но приготовленный в разных странах или различных фирмах, либо по другой технологии, могут отличаться по биодоступности. Так, достоверно отличается биодоступность препаратов в форме обычных или микронизированных таблеток. В последних активное соединение имеет очень незначительный диаметр частиц.

Неоднозначны понятия «биодоступность» и «всасывание», так как при хорошем всасывании препарата в пищеварительном тракте после перорального приема его биодоступность может быть низкой. Это связано с тем, что препарат может подвергаться интенсивному метаболизму в стенке кишок или в печени при первом прохождении, в результате чего в системную циркуляцию попадает незначительное количество препарата. Например, дипразин (пипольфен) хорошо всасывается в пищеварительном тракте (80 %), но его биодоступность равна всего 25 % в результате метаболизма в печени при первом прохождении. В ос-

тальном же биодоступность и всасывание существенно не отличаются, и факторы, определяющие эти процессы, те же, что влияют на абсорбцию лекарств.

Объем распределения препарата — условная величина, характеризующая степень захвата препарата тканями из плазмы (сыворотки) крови (обозначение — V и V_d , размерность — л, мл). Объем распределения зависит от различных факторов. Физико-химические свойства препарата (молекулярная масса, уровень ионизации и полярности, растворимость в воде, липидах) влияют на его прохождение через мембраны, а следовательно, и на V_d . На величину этого параметра влияют и физиологические факторы — возраст (у пожилых людей и новорожденных V_d снижен), пол, общее количество жира в организме (для жирорастворимых лекарственных средств на V_d последнее влияет значительно; этим часто определяются значительные его колебания при введении одной и той же дозы однотипной группе больных). Кроме того, V_d изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы и др.

В клинической практике V_d служит для расчета нагрузочной дозы, требуемой для достижения необходимой концентрации препарата в крови:

$$D = V_d \cdot C,$$

где D — доза, V_d — объем распределения и C — необходимая концентрация. Отсюда:

$$V_d = \frac{D}{AUC},$$

где D — вводимая доза, AUC — площадь под кривой концентрация — время.

Если объем распределения отнести к единице массы тела больного (G , кг), то получают удельный объем распределения (обозначение — Δd , размерность — л/кг, мл/кг). Этот показатель является условным, обозначает тот объем, в котором должно было бы равномерно распределиться введенное в кровь количество вещества, чтобы получилась концентрация, найденная в плазме:

$$V_d = \frac{\text{количество введенного вещества}}{\text{концентрация вещества в плазме}}$$

Например, внутривенно введено 150 мг вещества. При этом получилась концентрация в плазме 50 мг/л. Это означает, что V_d равен 3 л, что при массе больного 70 кг составляет приблизительно 0,04 л/кг. Отсюда следует, что данное вещество осталось в крови и не проникло за пределы сосу-

дистой системы, так как объем плазмы составляет примерно около 4 % от массы тела. Если V_d равен 0,2 л/кг, можно полагать, что вещество распределилось во внеклеточной жидкости, составляющей, как известно, 20 % от массы тела. В обоих примерах V_d является реальным. Но если он оказался равным 2 л/кг, то ясно, что это могло получиться только потому, что вещество распределилось неравномерно и накопилось в каких-то тканях в большей концентрации; чем больше V_d превышает истинное количество жидкости в организме, тем, следовательно, в большей степени вещество депонировалось в тканях.

V_d — величина приблизительная, так как прежде, чем определять концентрацию введенного вещества в плазме, нужно подождать, пока оно распределится в организме. Но за это время часть вещества может выделиться и метаболизировать, что обусловит снижение концентрации в плазме, а значит, увеличит объем распределения. Учесть эти неминуемые потери бывает нелегко.

Связь с белками плазмы. Этот показатель выражают в процентах. Он имеет важное значение для распределения вещества в организме, выведения его почками и длительности действия.

Надо иметь в виду, что при использовании различных количеств вещества его связанная с белками фракция меняется, так как возможность белков плазмы связывать вещество ограничена. Поэтому процент связывания с белками рассчитывают для терапевтических доз. Большое влияние на этот показатель оказывает содержание белка, особенно альбумина, в плазме.

Стационарная концентрация препарата в плазме крови — та концентрация, которая установится в плазме (сыворотке) крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью (обозначение — C_{ss} , размерность — ммоль/л, мкг/л, нг/мл). В случае введения или приема препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах используют понятие максимальная стационарная концентрация (C_{ss}^{max}). Существует определенный диапазон терапевтических концентраций вещества в плазме, при превышении которого возможен токсический эффект. Например, терапевтическая концентрация новокаинамида находится в пределах 4—10 мкг/мл, а токсическая — больше 15 мкг/мл. Однако чувствительность больных к любому веществу может сильно варьировать. Для получения одной и той же концентрации в плазме разным людям можно назначать различные дозы, что зависит от неодинакового всасывания. Но и при внутривенном введении вещества его

концентрация через не-
разных людей из-за не-
ния. Поэтому терапевт
но определить трудно.

Период полужизни
ции из организма по-
препарата, соответству-
концентрации препара-
начение $t_{1/2}$, размернос-
трация вещества в пла-
формации и выделении
летя от нескольких ми-
буть различным и для
индивидуальных особен-
сти ферментных систем
чение количество введе-
системы, участвующие
насыщаться. Поэтому $t_{1/2}$
ка среднего возраста
доз.

Период полужизни
редь о выведении лека-
один $t_{1/2}$ из организма
средства, за 2 периода

является функцией V_d
этому не может служи-
Например, при сердце-
снижается в результате
Клиренс лидокаина та-
точного кровотока.

то незначительно. Поэто-
докаина на полученной
концентрация в крови.
зателем выведения оста-
образом для определе-
мого для достижения
венного средства в кро-

Константа скорости исче-
зующий скоростью экс-
организма путем раскре-
чение — K_{el} , K_{sc} , размер-
элиминации. Этот по-
находящуюся в пла-
минируется в

концентрация через некоторое время окажется различной у разных людей из-за неодинакового метаболизма и выделения. Поэтому терапевтическую концентрацию вещества точно определить трудно.

Период полуэлиминации препарата — время элиминации из организма половины введенной и всосавшейся дозы препарата, соответствующее времени уменьшения в 2 раза концентрации препарата в плазме (сыворотке) крови (обозначение $t_{1/2}$, размерность — мин, ч), $t_{1/2} = 0,693 K_{эл}$. Концентрация вещества в плазме снижается за счет его биотрансформации и выделения. Для различных веществ $t_{1/2}$ колеблется от нескольких минут до нескольких дней. Оно может быть различным и для одного вещества в зависимости от индивидуальных особенностей больного, возраста, активности ферментных систем и т. д. Кроме того, может иметь значение количество введенного вещества, так как ферментные системы, участвующие в метаболизме и транспорте, могут насыщаться. Поэтому $t_{1/2}$ определяют для здорового человека среднего возраста при использовании терапевтических доз.

Период полуэлиминации позволяет судить в первую очередь о выведении лекарственных веществ. Практически за один $t_{1/2}$ из организма выводится 50 % лекарственного средства, за 2 периода — 75 %, за 3 периода — 90 %. $t_{1/2}$ является функцией V_d и клиренса $t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl}$ и по-

этому не может служить точным показателем выведения. Например, при сердечной недостаточности V_d лидокаина снижается в результате его плохого проникновения в ткани, Клиренс лидокаина также уменьшается за счет снижения точечного кровотока. В результате $t_{1/2}$ если и изменяется, то незначительно. Поэтому при ориентации дозирования лидокаина на полученной $t_{1/2}$ будет создаваться токсическая концентрация в крови. В связи с этим оптимальным показателем выведения остается клиренс, а $t_{1/2}$ служит главным образом для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации лекарственного средства в крови; это обычно составляет 3—5 $t_{1/2}$.

Константа скорости элиминации — параметр, характеризующий скорость исчезновения (элиминации) препарата из организма путем экскреции и биотрансформации (обозначение — $K_{эл}$, K_{cl} , размерность — $г^{-1}$, $мин^{-1}$). Используя значения этого показателя, можно рассчитать коэффициент элиминации. Этот показатель обозначает часть вещества, находящуюся в данный момент в организме, которая элиминируется в течение суток. Коэффициент элиминации по-

зволяет рассчитывать дозу для поддерживающей терапии, если достигнут терапевтический эффект и при этом известно, сколько вещества находится в организме. Например, коэффициент элиминации дигитоксина равен 7 %. Это означает, что если к моменту достижения полного эффекта в организме больного находится 2 мг дигитоксина, достаточно вводить ежедневно 7 % от 2 мг, т. е. 0,15 мг препарата.

Константа скорости экскреции — параметр, характеризующий скорость выделения препарата с каким-либо экскретом: с мочой, калом, слюной, молоком и др. (обозначение — K_e , K_{ex} , размерность — $г^{-1}$, $мин^{-1}$).

Общий клиренс препарата — параметр, характеризующий скорость очищения организма от лекарственного средства; условно соответствует той части объема распределения, которая очищается от препарата в единицу времени (обозначение — Cl_t , Cl_T , размерность — $мл/мин$, $л/ч$).

Общий клиренс служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Равновесная концентрация — состояние, при котором количество абсорбированного препарата равно количеству выводимого. В результате концентрация лекарственного средства колеблется в пределах средней величины с соответствующими максимальными и минимальными значениями концентрации препарата. Именно при установлении равновесной концентрации проявляется полный клинический эффект препарата. Для достижения равновесной концентрации нужно 3—5 $t_{1/2}$. Из этого следует, что чем короче $t_{1/2}$, тем скорее достигается равновесная концентрация и тем выраженнее ее колебания. Например, новокаи-намид имеет $t_{1/2}$ около 2—3 ч, и его равновесная концентрация характеризуется большим разбросом значений при его назначении каждые 6 ч. Поэтому для предупреждения и уменьшения указанных колебаний равновесной концентрации в крови в последнее время все чаще используют лекарственные средства в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением.

В практике равновесную концентрацию лекарственного средства вычисляют по концентрации данного препарата после однократного введения:

$$C_{ss} = \frac{t \cdot D}{K_{эл} \cdot V_d \cdot t}$$

Если вместо константы элиминации использовать $t_{1/2}$, то уравнение приобретает следующий вид:

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot f \cdot D \cdot t_{1/2}}{V_d \cdot t}$$

где f — биодоступно-
ления, t — интервал
Клиренс более п
ственного средства
от функционального
ти доставки лекарс
Так как основными
печень, то общий кл
разом сумму почечн
чечным клиренсо
клиренс в печени в
мер, почечный кли
600 $мл/мин$, метабол
10 $мл/мин$, следовате
(В. Г. Кукес и соавт
внепеченочный метаб
тического значения и
во внимание не прини
Основными физичес
щими клиренс, являю
притока крови и ско
клиренс определяется
функциональной спос
тов. Например, клире
таболизируется ферм
от скорости его дост
притекаемой крови, с
жения печеночного к
дечной недостаточно
В то же время кли
зависит в основном от
зирующих ферментов
тов клиренс этих лек
а концентрация их в
растает.
Для определения
 $Cl = V_d \cdot K_{эл}$
где V_d — объем распр
под кривой concentra
минации.
Почечный (ренальн
определяющий скорос
венного средства п
ответствует той

где f — биодоступность, D — доза, V_d — объем распределения, t — интервал времени.

Клиренс более пригоден для оценки выведения лекарственного средства, чем период полуэлиминации, зависит от функционального состояния органа выведения и скорости доставки лекарственного средства к данному органу. Так как основными путями выведения являются почки и печень, то общий клиренс представляет собой главным образом сумму почечного и печеночного клиренса. Под печеночным клиренсом подразумевается метаболический клиренс в печени и выведение препарата с желчью. Например, почечный клиренс циметидина составляет около 600 мл/мин, метаболический — 200 мл/мин и желчный — 10 мл/мин, следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин (В. Г. Кукес и соавт., 1984). Другие пути выведения, или внепеченочный метаболизм, не имеют существенного практического значения и при расчете общего клиренса обычно во внимание не принимаются.

Основными физиологическими факторами, определяющими клиренс, являются функциональное состояние, объем притока крови и скорость кровотока в органе. Для печени клиренс определяется скоростью печеночного кровотока или функциональной способностью метаболизирующих ферментов. Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки в печень, т. е. величины объема притекаемой крови, скорости кровотока. Поэтому при снижении печеночного кровотока в результате застойной сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается.

В то же время клиренс фенотиазинов (аминазина и др.) зависит в основном от функционального состояния метаболизирующих ферментов. Поэтому при поражении гепатоцитов клиренс этих лекарственных средств резко снижается, а концентрация их в крови, естественно, значительно возрастает.

Для определения клиренса используют уравнение:

$$Cl = V_d \cdot K_{эл} = \frac{D}{AUC} = \frac{V_d \cdot 0,693}{t_{1/2}},$$

где V_d — объем распределения, D — доза, АИС — площадь под кривой концентрация — время, $t_{1/2}$ — период полуэлиминации.

Почечный (ренальный) клиренс препарата — параметр, определяющий скорость очищения организма от лекарственного средства путем его экскреции почками. Условно соответствует той части объема распределения, которая очи-

щается от препарата в единицу времени за счет выведения с мочой (обозначение — Cl_r , Cl_R , Cl_{nov} , размерность — мл/мин, л/час). Его рассчитывают по формуле:

$$Cl_r = Vd \cdot K_{ex, u},$$

где $K_{ex, u}$ — константа скорости экскреции препарата с мочой.

Внепочечный (экстраренальный) клиренс препарата — параметр, характеризующий скорость очищения организма от препарата другими путями, помимо выделения с мочой, в основном за счет биотрансформации (метаболизма) препарата и экскреции его с желчью. Условно соответствует той части объема распределения, которая очищается от лекарственного средства в единицу суммарно всеми путями элиминации, кроме экскреции почками (обозначение — Cl_{er} , $Cl_{в/поч}$, Cl_{NR} , размерность — мл/мин, л/ч). Его рассчитывают по формуле:

$$Cl_{er} = Cl_t - Cl_r.$$

Параметры фармакокинетики варьируют в зависимости от многих факторов (В. А. Филов, 1984). К ним относятся:

1. Факторы, связанные с биологическим объектом (индивидуальные особенности — генотип, фенотип; время, возраст, пол, масса тела, этнический фактор).

2. Физиологические факторы (характер питания, режим труда и отдыха, особенности физической нагрузки, гемодинамические факторы, беременность, роды, лактация, циркадный ритм).

3. Патологическое состояние (патология печени, почек, сердечно-сосудистая патология, инфекция, воспаление, лихорадка, заболевания эндокринной системы, метаболические нарушения, кистозный фиброз, ожог; токсикоманий: алкоголизм, наркомании, никотинизм, лекарственная зависимость).

4. Факторы, связанные с окружающей средой (сезон года, температура, давление кислорода).

5. Факторы, связанные с поступлением лекарственных веществ (лекарственная форма, доза, дозовый режим, путь введения).

6. Взаимодействие лекарственных средств в организме (комплексобразование, курение, различные загрязнения и др.).

7. Химическая структура лекарственных веществ и их физико-химические свойства (гомологи, радикалы, изомеры, энантиомеры и др.).

Для иллюстрации приводим некоторые параметры фар-

Таблица 3. Ориентировочные фармакокинетические параметры лекарственных средств (по Л. Е. Филову)

Препарат	$t_{1/2}$, ч	V_d , л
Хинидин	5-7	100
Новокаин	~3	120
Этмозин	2-4	180
Лидокаин	1,5-2	80
Мексилетин	8-12	400
Дифенин	20 (8-60) в зависимости от дозы и времени наблюдения	30
Пропранолол	3-4	200
Оксипренолол	1-3	~
Амиодарон	700-1200	50
Орнид	~8	2
Верапамил	2-4	100
Нифедипин	4-10 в зависимости от дозы и времени наблюдения	150
Дигоксин	35-45	600

Т а б л и ц а 3. Ориентировочные средние значения фармакокинетических и биофармацевтических параметров некоторых антиаритмических лекарственных средств (по Л. Е. Холодову и соавт., 1988)

Препарат	$t_{1/2}$, ч	V_d , л	C_p , мл/мин	При приеме внутрь	
				K_{01} , ч ⁻¹	f (%)
Хинидин	5—7	100—200	250—350	1 (табл.) 3 (раствор)	~ 80 ~ 95
Новокаина- мид	~ 3	120—180	400—800	0,5—1 (табл.)	75—85
Этмозин	2—4	180—250	1100—1600	~ 60 (табл., желат. кап- сулы)	40 (табл.)
Лидокаин	1,5—2	80—120	700—1000	1,5—4 (раствор)	20—40
Мексилетин	8—12	400—700	400—700	1—4 (же- лат. кап- сулы)	~ 90
Дифенин	20 (8—60) в зависи- мости от дозы и вре- мени на- блюдения	30—60	~ 25	~ 0,6 (табл.)	~ 80
Пропрано- лол	3—4	200—300	750—1000	2—4 (табл.)	~ 30
Оксспрено- лол	1—3	~ 120	~ 600		30—60 (табл.)
Амиодарон	700—1200	5000	70—140	0,3 (табл.)	40—50
Орнид	~ 8	200	800—1000	0,6	25
Верапамил	2—4	100—300	700—1400	0,8—1,1 (табл.)	~ 20
Нифедипин	4—10 в зависи- мости от дозы и вре- мени на- блюдения	150—400	500—600		60—70
Дигоксин	35—45	600—800	150—200		~ 55 (табл.) ~ 65

фармакокинетики лекарственных средств и их вариации (табл. 3). Учет и использование параметров фармакокинетики позволяют врачу правильно подойти к оценке процессов всасывания, распределения, выделения и выбору индивидуального дозового режима при клиническом применении уже известных и испытании новых лекарственных средств, разрешить проблему лекарственной совместимости, обеспечить эффективную и безопасную фармакотерапию пациен-

тов, объяснить, почему иногда не действует лекарственное средство.

Дозовый режим, т. е. величина дозы и частота введения препарата в организм, зависит от нескольких факторов, наиболее важный из которых — $t_{1/2}$. Рациональный план лечения предусматривает введение начальной терапевтической дозы с последующим введением половины ее в интервалы, соответствующие $t_{1/2}$ лекарственного средства. Для препаратов с очень коротким (у пенициллина 30 мин) или длинным (у дигитоксина 9 дней) $t_{1/2}$ эти режимы не подходят, так как слишком частые введения обременительны, а редкие допускают значительные колебания концентрации препарата в крови, что снижает эффект или увеличивает токсичность. В таком случае прибегают к другим дозовым режимам. Если $t_{1/2}$ короткое, то начальная доза должна быть увеличена настолько, чтобы она оставалась эффективной до конца дозового интервала. Этот режим, например, рационален для пенициллина, так как его высокие начальные концентрации нетоксичны и только 0,3 % дозы бензилпенициллина остается в организме в конце обычного 4-часового дозового интервала. Если терапевтический индекс лекарственного средства (отношение терапевтической дозы к токсической) низкий и $t_{1/2}$ короткое (например, у норадреналина), то следует прибегнуть к внутривенной капельной инфузии. Когда дозовый интервал составляет лишь небольшую часть $t_{1/2}$, наблюдаемый эффект сравним с постоянной инфузией, и поддерживающая доза будет восполнять потерю лекарства за прошедшее время. Такой способ дозирования целесообразен для препаратов с низким терапевтическим индексом в целях создания относительно постоянной концентрации.

Патологические состояния могут заметно влиять на дозовые режимы у больных с недостаточностью почек, печени или измененной гемодинамикой. Изучение кинетики антибиотиков при почечной недостаточности показало, что элиминация левомицетина и эритромицина почти не изменяются, а гентамицин, канамицин, стрептомицин выводятся значительно медленнее, поэтому необходимо снизить частоту их введения. Так, гентамицин больным с нормальной почечной функцией назначают в дозе 80 мг каждые 3 ч, а больным со сниженной функцией почек — каждые 24–48 ч в зависимости от степени почечной недостаточности. Если возможен выбор между двумя препаратами, один из которых первично элиминируется почками, а другой — посредством печеночного метаболизма, последнее средство следует предпочесть у больных с поражением почек. Боль-

ные с заболеваниями печени и нуждаются в меньшем дозовом режиме. При необходимости определения параметров фармакокинетики в плазме крови можно рассчитать дозу лекарства для лечения больного, раппи:

$$D =$$

где D — доза лекарственного средства; i — коэффициент элиминации; V_d — объем распределения;

Одним из наиболее важных параметров фармакокинетики является период полураспада лекарственного средства.

Зная $t_{1/2}$, величина которой различна для различных классов препаратов, можно при помощи формулы рассчитать дозу препарата по формуле:

$$Ra = \frac{1,44 \cdot t_{1/2}}{g}$$

где Ra — кумуляционный коэффициент, $Ra < 1$ свидетельствует о снижении концентрации препарата между введениями; g — интервал между введениями.

Зная значение $t_{1/2}$ для препарата, можно определить концентрацию препарата в плазме в момент введения, концентрацию в плазме:

где $C_{иск}$ — искомая концентрация; $C_{наб}$ — наблюдаемая концентрация.

ные с заболеваниями печени метаболизируют лекарства медленнее и нуждаются в менее частом введении лекарств.

При необходимости более точного расчета индивидуального дозового режима используют комплекс фармакокинетических параметров. Так, зная терапевтическую концентрацию в плазме крови лекарственного средства, его V_d , f , константу элиминации и интервал между введениями, можно рассчитать дозу лекарственного средства, необходимую для лечения больного, избежать осложнений фармакотерапии:

$$D = \frac{C_{пл} \cdot V_d \cdot K_{эл} \cdot \tau}{f},$$

где D — доза лекарственного средства; $C_{пл}$ — концентрация лекарственного средства в плазме; $K_{эл}$ — константа элиминации; f — коэффициент биодоступности; τ — интервал между введениями; V_d — объем распределения.

Одним из наиболее важных и часто используемых параметров фармакокинетики является период полуэлиминации лекарственного средства.

Зная $t_{1/2}$, величина которого широко варьирует не только среди различных классов лекарственных средств, но и в пределах одной группы препаратов у конкретного больного, можно при помощи элементарных расчетов определить его кумуляционный индекс, интервал между введениями препарата по формуле:

$$Ra = \frac{1,44 \cdot t_{1/2}}{\tau}; \quad \tau = \frac{1,44 \cdot t_{1/2}}{Ra},$$

где Ra — кумуляционный индекс; если $Ra > 1$, то происходит кумуляция, $Ra < 1$ свидетельствует о том, что при таком интервале между введениями эффективная концентрация препарата снижена; $t_{1/2}$ — период полуэлиминации; τ — интервал между введениями.

Зная значение $t_{1/2}$ для конкретного препарата, а также его исходную концентрацию в плазме, можно определить его концентрацию в той же биологической жидкости через определенный промежуток времени. Кроме того, зная $t_{1/2}$, концентрацию препарата в плазме крови, а также время от момента его введения, можно определить его исходную концентрацию в плазме:

$$C_{иск} = \frac{C_{исх}}{2^{nt_{1/2}}},$$

где $C_{иск}$ — искомая концентрация в плазме; $C_{исх}$ — исходная концентрация в плазме; $nt_{1/2}$ — количество периодов

полуэлиминации, которые прошли от момента поступления лекарственного средства в организм.

Однако необходимо помнить, что основные параметры фармакокинетики лекарственных средств, такие, как V_d (Δd), $t_{1/2}$ и другие, у конкретного больного получают расчетным путем, исходя из динамики изменения концентрации препарата в плазме крови. Представленные в различных пособиях, они отражают особенности фармакокинетики ограниченного контингента лиц без учета возраста, пола, сопутствующих заболеваний, индивидуальной чувствительности и переносимости препаратов, тогда как их значение может варьировать в довольно широких пределах. Поэтому ниже представлены уравнения, при помощи которых можно рассчитать оптимальную дозу лекарственного средства, выделяющегося из организма преимущественно путем клубочковой фильтрации в зависимости от уровня последней. Они основываются на определении клиренса креатинина (Cl_{cr}) у конкретного больного, поскольку этот показатель практически соответствует скорости клубочковой фильтрации. Для определения клиренса креатинина пользуются формулой:

$$Cl_{cr} = \frac{a(140 - A) \cdot G}{72 \cdot C_{cr}}$$

где a — коэффициент (для мужчин — 1, женщин — 0,85); A — возраст больного в годах; G — масса тела больного в кг; C_{cr} — концентрация креатинина в плазме крови, мг/мл.

Клиренс креатинина у детей рассчитывают по формуле:

$$Cl_{cr} = \frac{0,55 \cdot l}{C_{cr}}$$

где 0,55 — расчетный коэффициент; l — рост ребенка в см; C_{cr} — концентрация креатинина в плазме крови.

Если $Cl_{cr} \geq 100$ мл/мин, коррекция дозового режима не требуется, а в случае $Cl_{cr} < 100$ мл/мин его значение может рассматриваться как процент от нормальной функции почек и индивидуальную дозу лекарственного средства следует снизить на соответствующую величину.

$$D_{инд} = \frac{Cl_{cr} \cdot D_n}{100}$$

где $D_{инд}$ — индивидуальная доза лекарственного средства для конкретного больного; Cl_{cr} — клиренс креатинина у конкретного больного; D_n — обычная доза лекарственного средства для больного с нормальной функцией почек; 100 —

клиренс креатинина у больного с нормальной функцией почек, мл/мин.

Естественно, фармакокинетические параметры не исчерпываются приведенными в этом разделе, так же как клиническое значение их компетентного использования. Современный врач-клиницист обязан при необходимости уметь использовать весь арсенал методов, обеспечивающих индивидуализированную эффективность и безопасность фармакотерапии.

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВАРЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ У ЧЕЛОВЕКА

Одним из важных этапов кинетики лекарственных веществ и ингредиентов пищи является проникновение их через различные мембранные барьеры организма (А. Albert, 1971, 1989). Преодоление клеточных мембран осуществляется в кишках с помощью нескольких механизмов: активного транспорта, облегченной диффузии (и ее разновидности — обменной диффузии), ультрафильтрации и конвекции, а также простой и ограниченной диффузии (рис. 1).

В настоящее время наиболее принятой является мозаичная, или жидкомозаичная, модель биомембраны. Согласно этой модели, в основе мембраны лежит прерывистый бислой липидов, в котором «плавают» отдельные белковые молекулы (рис. 2). Липиды внутри такой мембраны находятся в жидком состоянии, что придает мембране в целом подвижность и динамичность. Белки жидкомозаичной мембраны разделяются на три типа: а) поверхностные, или «периферические», белки, прикрепленные к фосфолипидным головкам слабыми электростатическими связями (цитохром С в мембране

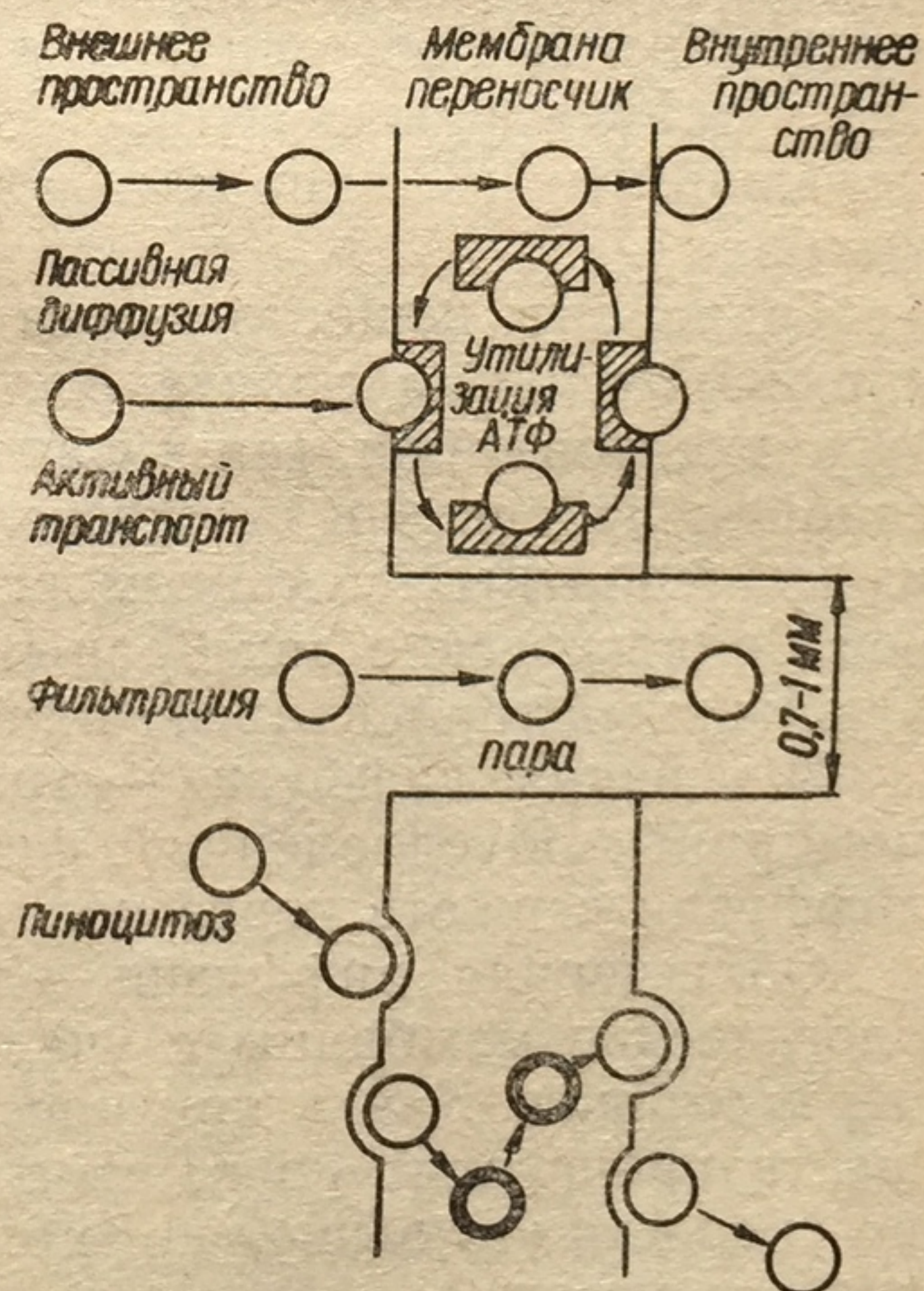


Рис. 1. Основные механизмы всасывания и абсорбции веществ в пищеварительном канале (В. К. Лепахин и соавт., 1988):

○ — молекула лекарственного вещества;
→ — направление движения молекул лекарственного вещества

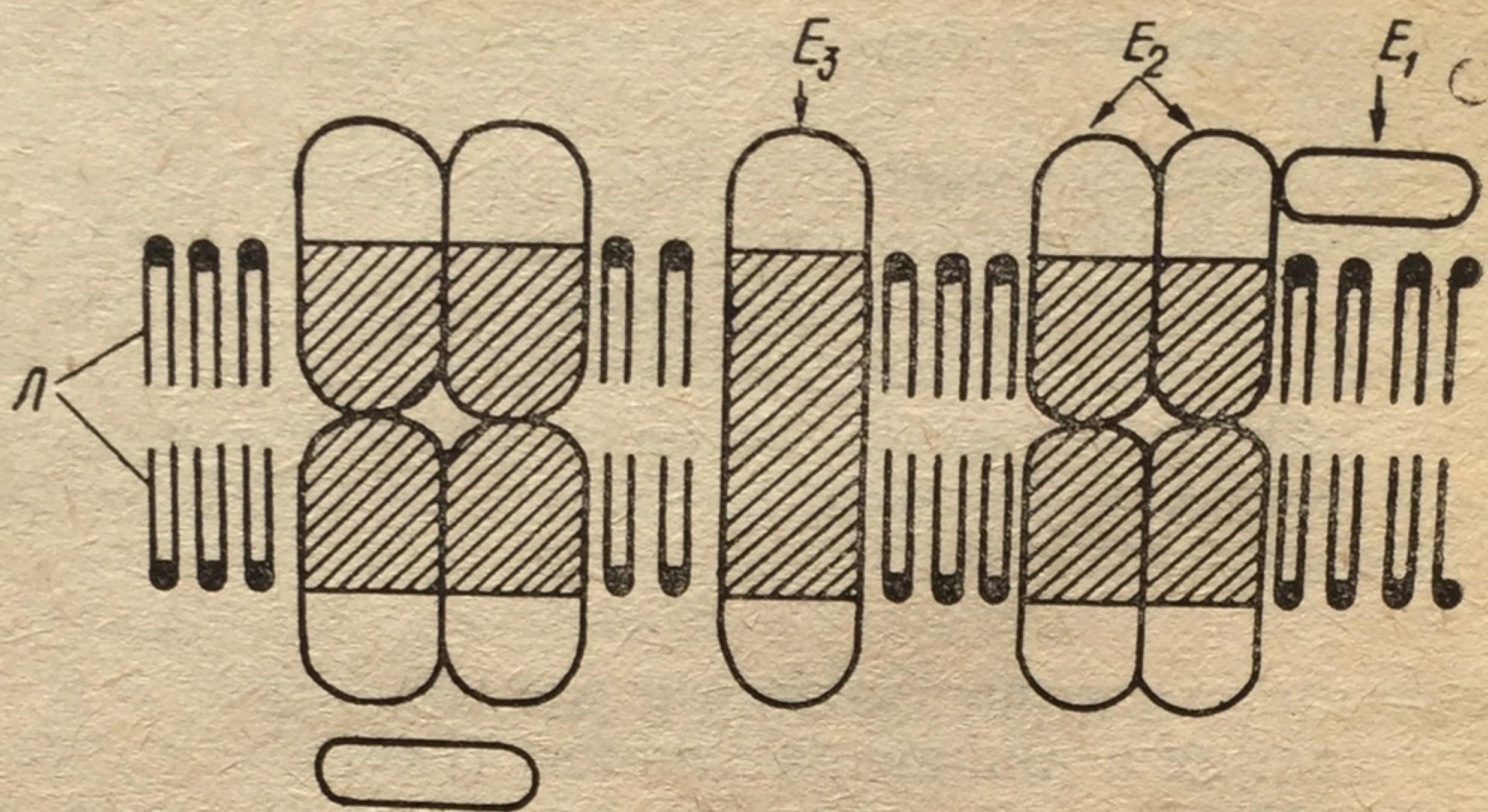


Рис. 2. Мозаичная модель биомембраны (И. С. Чекман, Ю. И. Губский, 1986):

Л — липиды, E_1 — периферические белки мембраны; E_2 — белки, частично погруженные в липидный слой; E_3 — интегральные белки мембраны

митохондрий, белок спектрин в мембране эритроцитов); б) белковые глобулы, частично погруженные в липидный слой и частично выступающие над поверхностью, подобно айсбергу; в) интегральные белки, пронизывающие всю толщину мембраны и выполняющие специфические ферментативные и транспортные функции мембраны в комплексе с окружающими их липидами (транспортные АТФ-азы биомембран).

Транспорт веществ через биологические мембраны в пищеварительном тракте составляет основу как усвоения ингредиентов пищи, так и фармакинетического процесса абсорбции лекарств и осуществляется при посредстве одного из транспортных механизмов: 1) пассивная диффузия (через биологические мембраны); 2) облегченная диффузия; 3) активный транспорт; 4) пиноцитоз; 5) фильтрация.

Пассивная диффузия — транспорт через биологические мембраны, обусловленный физическими закономерностями диффузии веществ через полупроницаемые мембраны.

Облегченная диффузия — транспорт веществ через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков. Как и при пассивной диффузии, перенос веществ происходит по концентрационному градиенту, однако скорость его выше, чем при простой диффузии без участия переносчика.

Активный транспорт — перенос молекул вещества через биомембрану против градиентов их химических концентраций (т. е. транспорт «вверх»), сопряженный с затратой метаболической энергии.

Пиноцитоз — это «корпускулярная» абсорбция (или пер-

сорбция), осуществляемая путем впячивания (инвагинации) поверхности биомембраны с последующим образованием везикулы вокруг транспортируемого вещества, как при фагоцитозе. Образовавшаяся везикула мигрирует сквозь толщу мембраны, и, наконец, наступает экстракция содержимого везикулы в цитоплазму или во внеклеточное пространство.

Фильтрация — процесс проникновения через поры биомембран небольших молекул веществ (с молекулярной массой около 100).

Ряд транспортных процессов, имеющих важное значение для организма, протекает при участии переносчиков и за счет использования метаболической энергии. Этот процесс обычно связан с транспортом молекул против химических и электрических градиентов и поэтому называется активным транспортом. Энергетические потребности подобного транспортного механизма обеспечиваются за счет гидролиза молекул АТФ, который осуществляется мембранными АТФ-азами. Существуют различные типы активного транспорта, обычно связанные с химической специфичностью, например, на основе натрия, органических кислот и т. д. Близкие по структуре химические соединения обычно конкурируют за сродство к этому механизму. Влияние же на энергетические источники обеспечения активного транспорта носит неконкурентный характер.

Большинство исследователей полагают, что основным механизмом трансмембранного переноса через апикальную мембрану энтероцита следует считать вторичный активный транспорт субстратов, сопряженный с транспортом Na^+ (И. А. Морозов и соавт., 1988). Другим возможным механизмом трансмембранного переноса в кишках может быть Na -независимый транспорт по типу облегченной диффузии, протекающей с насыщением. Этот процесс можно описать с помощью уравнения, аналогичного уравнению Михаэлиса — Ментен (Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, 1981):

$$U = \frac{U_{\max} C}{K_m + C},$$

где U_{\max} — максимальная скорость потока, соответствующая условиям насыщения переносчика веществом; C — концентрация переносимого вещества; K_m — константа, соответствующая концентрации, при которой скорость переноса равна $1/2$ максимальной.

Одной из разновидностей облегченной диффузии является обменная диффузия, при которой переносчик связывается с молекулой второго вещества на внутренней по-

верхности мембраны и переносит ее в обратном направлении. Таким образом, этот вид транспорта не нуждается в энергии: транспорт субстрата внутрь клеток против градиента концентрации может осуществляться за счет эквивалентного выхода другого субстрата из клеток. Транспорт веществ при участии переносчиков имеет некоторые черты, отличающие его от пассивного транспорта. Во-первых, он очень специфичен, поскольку для осуществления этого процесса необходима молекула-переносчик, которая образует комплекс с транспортируемым веществом на одной стороне мембраны и диссоциирует на другой. Переносчики имеют белковую природу и обычно транспортируют ионы и большие водорастворимые молекулы, которые сами не могут преодолеть мембрану. Например, всасывание гидроокиси железа $\text{Fe}(\text{OH})_3$ в кишках осуществляется при помощи белка апоферритина. Он обеспечивает перенос иона железа Fe^{++} лишь через эпителиальную оболочку кишок. Транспорт железа по крови к красному мозгу, печени или селезенке осуществляется белком трансферритином. В свою очередь, проникновение железа через эндотелиальный барьер кровеносных капилляров происходит с помощью того же белка, что и в кишках — апоферритина. Однако процесс транспорта протекает по законам диффузии и вещество не может переноситься против градиентов концентраций или зарядов.

Среди прочих возможных механизмов транспорта в тонкой кишке рассматриваются ультрафильтрация и конвекция. Данные механизмы транспорта могут иметь место в условиях потока воды. Эти потоки, создаваемые гидростатическими и осмотическими силами, могут увлекать за собой транспортируемые вещества и осуществлять их перенос.

Фильтрация относится к второстепенным факторам, влияющим на распределение препаратов в организме, поскольку через поры в мембранах могут проникать только относительно небольшие молекулы (с молекулярной массой около 100).

Среди указанных выше механизмов трансмембранного транспорта в кишках могут иметь место простая и ограниченная диффузия, а также электродиффузия. Диффузия является одним из наиболее часто встречающихся в биологических системах способом транспорта (всасывания) различных веществ через мембраны.

Большинство лекарственных препаратов — это электролиты (слабые органические кислоты или основания) и поэтому степень их ионизации зависит от pH среды, в кото-

рой они находятся. Степень диссоциации слабой кислоты в воде определяется как:

$$\alpha = \frac{[A^-]}{[A^-] + [HA]},$$

в соответствии с реакцией диссоциации: $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$. Степень ионизации для основания равна:

$$\alpha = \frac{[HA]}{[A^-] + [HA]}.$$

Между pH среды, константой диссоциации и степенью ионизации существует следующая зависимость:

$$pH = pK_a \pm \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha},$$

где + кислота, — основание, pK_a — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации.

Известно, что при введении внутрь лекарственный препарат проходит области с сильно различающимися значениями pH: в желудке pH равна примерно 1,0; около 6,8 в верхних отделах и около 7,6 в нижних отделах тонкой кишки. Однако во многих других органах и тканях организма pH практически постоянна и равна 7,4.

Доля ионизированных молекул препаратов связана с pH и pK_a . Если они равны ($pH = pK_a$), то соотношение между ионизированной и неионизированной частями препарата равно 1 (т. е. 50 % препарата находится в растворимой и 50 % — в нерастворимой в липидах форме). Кислота ацетилсалициловая ($pK_a = 3,5$) и фенobarбитал ($pK_a = 7,24$) являются кислотами и с повышением pH становятся все более ионизированными и все хуже растворяются в липидах. Поэтому кислые вещества лучше всасываются в желудке, чем в кишках.

Процесс пищеварения происходит последовательно путем постепенного перемещения пищи по пищеварительному тракту, различные отделы которого специализированы к соответствующим этапам ассимиляции. Пищеварительная система у человека подразделяется на ряд отделов: 1) воспринимающий, 2) проводящий, 3) пищеварительный отделы, в которых различают участки, обеспечивающие измельчение пищи и начальные этапы собственно пищеварения; 4) отдел всасывания воды, резидуального пищеварения и обратного всасывания солей, различных эндогенных компонентов (в частности, солей желчных кислот).

Поскольку большинство пищевых веществ являются сложными органическими структурами (биополимерами),

входящими в состав тканей и клеток различных источников пищи животного и растительного происхождения, подавляющее большинство биополимеров нуждается в предварительном ферментативном гидролизе для преодоления кишечного барьера (А. М. Уголев, Л. Ф. Смирнова, 1977). Таким образом, пищеварение и всасывание являются двумя необходимыми последовательными и интегрированными этапами усвоения пищи у млекопитающих, в том числе и у человека.

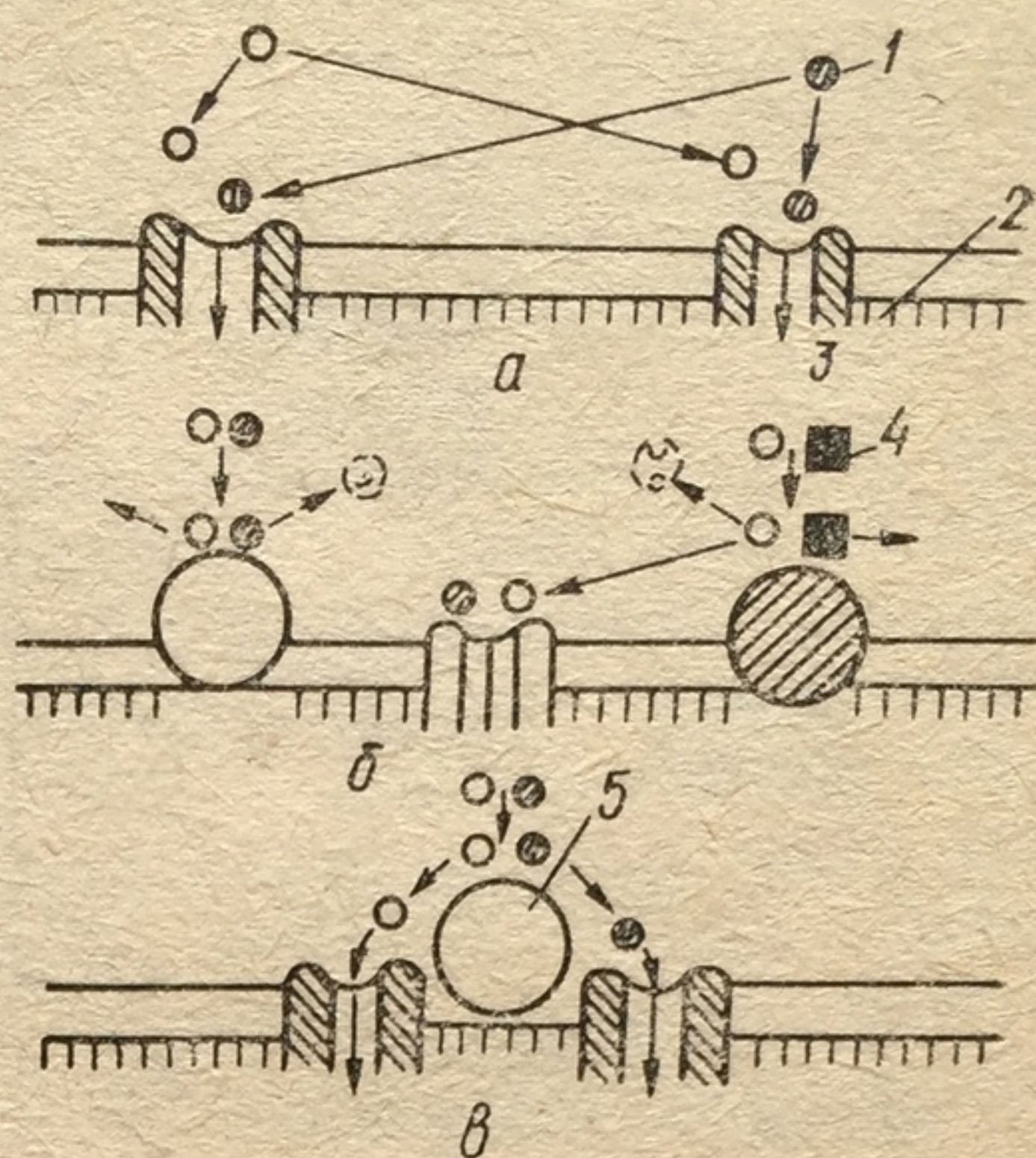
Начальный этап ассимиляции пищи у человека и животных заключается в превращении сходных пищевых структур в компоненты, лишенные видовой специфичности, всасывании их и участии в промежуточном обмене. Как известно, расщепление пищи обеспечивается системой механических (измельчение пищи в полости рта), физико-химических (действие хлористоводородной кислоты в желудке или поверхностно-активных веществ, в частности, желчных кислот в кишках) и химических (главным образом, ферментативных) процессов.

Ведущим звеном в этой цепи является расщепление большинства органических компонентов пищи (белков, жиров, углеводов) под действием гидролитических ферментов, вырабатываемых специализированными (секреторными и пищеварительно-всасывательными) клетками, располагающимися на всем протяжении пищеварительного тракта. Основными конечными продуктами гидролитического расщепления этих высокомолекулярных веществ являются мономеры (при гидролизе белков — аминокислоты, жиров — жирные кислоты и глицерин, углеводов — главным образом, глюкоза). Подвергаясь всасыванию, они в большинстве случаев являются основным элементом промежуточного обмена и исходным продуктом для нового синтеза уже в органах и тканях сложных органических соединений. Известна также возможность всасывания и утилизации в пищеварительном тракте олигомеров (дипептидов, моноглицеридов, а из эндогенных олигомеров — конъюгированных желчных кислот). В настоящее время выделяют три основных типа пищеварения: внеклеточное, или дистантное, внутриклеточное и мембранное. Первые два являются наиболее филогенетически древними и представлены преимущественно у низших животных. На более высоких уровнях эволюции внутриклеточное пищеварение представлено такими эквивалентами, как пиноцитоз и фагоцитоз.

Мембранное, или пристеночное, пищеварение, занимая промежуточное положение между внутриклеточным и внеклеточным, присуще наиболее высокоорганизованным су-

Рис. 3. Роль пищеварительно-транспортных комплексов в предотвращении конкуренции мономеров на стадии всасывания (по А. М. Уголеву и соавт., 1982):

а — различные мономеры, обозначенные кружочками — (1) на стадии всасывания могут конкурировать за общий переносчик (3), встроенный в клеточную мембрану (2) микроворсинки; *б* — продукты неполного гидролиза — димеры (4) под действием ферментов (крупные кружки) расщепляются на мономеры (мелкие кружочки), которые могут вступать в отношения за обладание общим переносчиком; *в* — ферментно-транспортный комплекс (5) обеспечивает расщепление димеров на мономеры и одновременную транспортировку этих мономеров через мембрану. Стрелками указаны возможные направления движения мономеров



ществам, в первую очередь человеку и другим млекопитающим. Оно осуществляется с помощью ферментов, локализованных на структурах клеточной мембраны и ее дериватов. У большинства высших животных мембранное пищеварение происходит на специальных структурах свободных поверхностей клеток — микроворсинках. Ферменты, участвующие в мембранном пищеварении в тонкой кишке млекопитающих, имеют двойное происхождение: 1) адсорбированные из химуса (преимущественно панкреатические ферменты и 2) синтезируемые энтероцитами и включенные в состав внешней поверхности их липопротеиновой мембраны (собственно кишечные ферменты). С помощью мембранного пищеварения осуществляются промежуточные и заключительные стадии гидролиза пищевых веществ, а также сопряжение конечных этапов переваривания и начальных этапов всасывания. Последнее достигается специальной организацией пищеварительных и транспортных функций клеточной мембраны в виде своеобразного пищеварительно-транспортного «конвейера» (рис. 3).

Всасывание — сложный биологический процесс проникновения веществ из просвета кишок в кровь и лимфу (И. А. Морозов и соавт., 1988). Физиологическая сущность процесса всасывания обусловлена морфофункциональными особенностями тонкой кишки, в котором происходит большая часть этого процесса (рис. 4).

На внутренней поверхности тонкой кишки располагаются ворсинки. В тощей кишке человека на 1 мм² приходится 22—40, в подвздошной — 18—30 ворсинок. В толстой кишке ворсинок нет. Снаружи ворсинки покрыты кишечным эпителием, клетки которого имеют множественные выросты

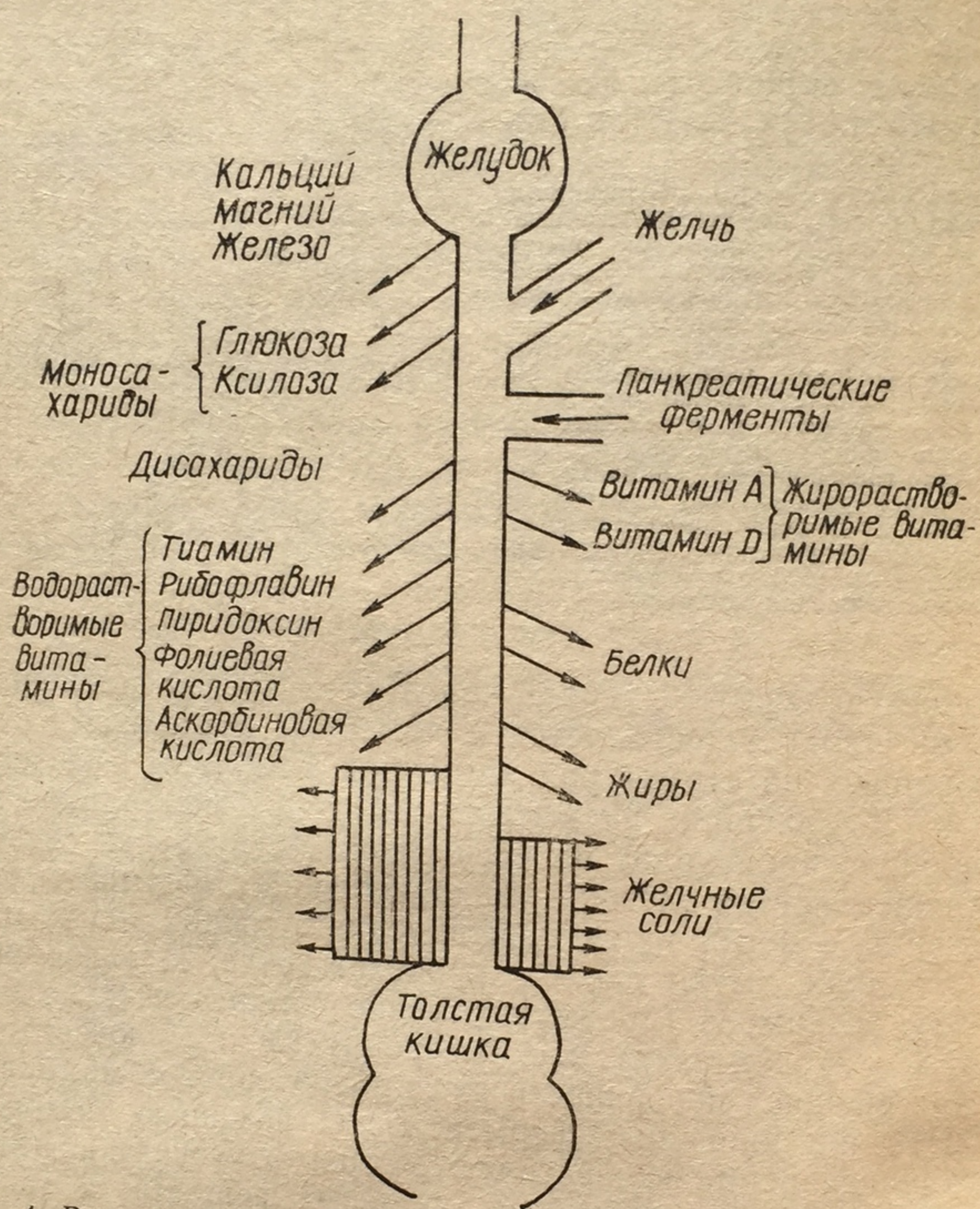


Рис. 4. Распределение резорбтивных функций вдоль тонкой кишки (по А. М. Уголеву, 1982):

в верхний отдел тонкой кишки поступают (указано стрелками) желчь и панкреатические ферменты, происходит всасывание минеральных веществ, моносахаридов и (частично) жирорастворимых витаминов; в среднем отделе всасываются водо- и жирорастворимые витамины, жиры и белки; в нижнем отделе — всасываются витамин B_{12} и желчные соли (протяженность тонкой кишки, в пределах которой они всасываются, обозначена вертикальными линиями)

ты — микроворсинки — до 4000 на каждой клетке. Общее количество их у человека достигает 80—140 млн. Из-за складок слизистой оболочки кишок и огромного количества ворсинок и микроворсинок общая поверхность, через которую происходит всасывание в кишках, составляет 400—500 м². Внутри ворсинки имеется мелкая артерия, образующая капиллярную сеть, переходящую в вену. В центре ворсинки находится широкий лимфатический капилляр, млечный синус, соединяющийся с лимфатическими сосудами брыжейки. Под эпителиальным слоем клеток ворсинки располага-

ются гладкие мышечные волокна. Вне пищеварения ворсинки почти не двигаются, тогда как во время пищеварения отмечаются их ритмические (до 6 в 1 мин) сокращения и расслабления. Предполагается, что при расслаблении давление внутри ворсинки оказывается ниже внутрикишечного, что облегчает всасывание.

Растворенные в воде вещества всасываются лучше, чем плохо растворяющиеся. Оптимальные условия для всасывания — при pH 7,0. Незначительное повышение внутрикишечного гидравлического давления на 6—8 мм рт. ст. ускоряет всасывание, более высокое — понижает. Гипотонические растворы в кишках вследствие более быстрого поглощения воды концентрируются, гипертонические — разбавляются кишечными соками. Вещества раздражающего действия или повышающие проницаемость характеризуются быстрым всасыванием.

Различные вещества характеризуются особенностями всасывания. В кишках у млекопитающих всасывается большая группа сахаров. Основным из них является глюкоза, за ней следует фруктоза, а в период вскармливания организма молоком матери существенное значение имеет галактоза (Н. Н. Никольский, 1977).

Переносу через эпителиальные кишечные клетки подлежат преимущественно моносахариды, так как дисахариды, а тем более полисахариды не всасываются и могут поступать в кровь или лимфу только в крайне малых количествах за счет диффузии. Мембранный гидролиз ди- и полисахаридов протекает на клеточной поверхности в несколько этапов: мембранный гидролиз, транспорт через апикальную мембрану, транспорт через латеральную и базальную мембрану кишечного эпителиоцита и перенос вещества через слой подслизистой оболочки. Основные процессы, обеспечивающие специфичность и активный характер всасывания, протекают в апикальной мембране клетки. На поверхности этой мембраны локализованы и процессы мембранного пищеварения. И поскольку в природных условиях организм имеет дело, как правило, с олиго- и полисахаридами, то в действительности осуществляется единый процесс — пищеварительно-транспортного конвейера (А. М. Уголев, 1977).

Глюкоза, галактоза всасываются быстрее, чем другие гексозы. Всасывание маннозы, ксилозы и сорбозы осуществляется преимущественно путем диффузии. Для всасывания простых углеводов необходимо присутствие ионов натрия. Считается, что углеводы и натрий образуют комплексные соединения, которые транспортируются внутрь клетки.

Затем комплекс распадается и освобожденный Na^+ транспортируется обратно. Активируя АТФ-азу, натрий ускоряет высвобождение энергии из АТФ, необходимой для осуществления всасывания. Свыше 90 % всосавшихся углеводов направляется от кишок по воротной вене, остальное количество — по лимфатическим путям в венозную систему.

Слизистая оболочка кишок непроницаема для белков, поэтому всасывание последних возможно лишь после их расщепления до аминокислот. Всасывание аминокислот зависит от наличия пиридоксальфосфата и обмена калия, а также от пространственной конфигурации и структуры аминокислоты. При всасывании аминокислот важную роль играют специальные переносчики, способствующие проникновению аминокислот в кровь воротной вены.

В процессе всасывания аминокислот, являющихся конечными продуктами гидролиза белковых молекул, поступающих в пищеварительный тракт с пищей, выделяют два момента (Р. И. Кушак, 1977): транспорт аминокислот из экстрацеллюлярной жидкости внутрь клеток тонкой кишки и поступление аминокислот из различных эпителиоцитов в кровяное русло. Первый этап осуществляется с помощью механизмов облегченной и пассивной диффузии, а также активного транспорта. Признается, что поскольку диффузия является медленным процессом и по своей интенсивности не соответствует высоким скоростям всасывания аминокислот в кишках, то превалирующее значение имеет их активный транспорт. Интеграция пищеварительных и транспортных процессов обеспечивает чрезвычайно быструю и эффективную передачу продуктов гидролиза с ферментов, участвующих в заключительных стадиях расщепления белка, на «вход» транспортных систем, осуществляющих перенос образующихся аминокислот через плазматическую мембрану энтероцитов. Уже в первые минуты после введения белка или свободных аминокислот в пищеварительный тракт они обнаруживаются в плазме крови. Скорость транспорта аминокислот не остается постоянной на протяжении жизни и существенно меняется в различных отделах кишечной трубки.

Жиры всасываются лишь после их эмульгирования и расщепления панкреатической липазой до моноглицеридов и жирных кислот, которые образуют в кишке мицеллярные растворы. Скорость всасывания жиров зависит от точки их плавления, быстроты расщепления липазой и структуры жирных кислот; например, триглицериды, содержащие олеиновую кислоту, всасываются быстрее, чем содержащие паль-

митиновую кислоту, а содержащие стеариновую кислоту — медленнее, чем пальмитиновую. Жиры с четным числом атомов углерода в жирных кислотах всасываются быстрее, чем с нечетным.

Процессы, протекающие в пищеварительном тракте, обеспечивают не только переваривание липидов, но и создают условия для перехода водонерастворимых пищевых жиров и продуктов их распада в водорастворимые физико-химические формы, которые, в свою очередь, обеспечивают как ферментативный гидролиз жира, так и всасывание продуктов этого гидролиза в кишках (М. Ю. Черняховская, С. К. Чурина, 1977). Происходящие сложные биохимические процессы и превращения в кишечных эпителиоцитах с исчерченной каемкой тонкой кишки направлены на синтез жиров, специфических для данного организма, из всосавшихся продуктов пищевых жиров растительного, животного, синтетического происхождения. Кроме того, клетки тонкой кишки контролируют завершающий этап переваривания липидов, а также транспорт всосавшихся и ресинтезированных жиров в лимфу или кровь.

Всасывание воды происходит быстро и в значительных количествах (за сутки от 8 до 15 л). Всасывание воды, не содержащей соли, сопровождается диффузией солей из крови в кишку до тех пор, пока не наступает уравнивание осмотических давлений. Так, в тонкой кишке происходит интенсивное всасывание воды и солей, из них главным образом натрия хлорида (Н. И. Никольский, 1977). Основная масса воды и натрия хлорида, проходящая через тонкую кишку, поступает не с пищей, а секретируется в передних отделах пищеварительного тракта. В тонкой кишке осуществляется зависимый от ионов Na^+ активный транспорт сахаров, аминокислот и других веществ. Одновременно происходит абсорбция (фактически реабсорбция) натрия хлорида и воды. В толстой кишке продолжается процесс всасывания воды и натрия хлорида.

Общее количество воды, всасываемое в кишках человека, достигает 8—10 л, натрия хлорида около 1 моля. Как правило, в полости кишок независимо от характера пищи поддерживается тоничность, близкая к тоничности плазмы крови и концентрация натрия хлорида, соответствующая плазме или несколько сниженная. Значительное уменьшение концентрации натрия хлорида происходит в толстой кишке. Таким образом, всасывание воды и натрия хлорида обычно осуществляется против градиента концентрации и, следовательно, представляет собой активный процесс, требующий затраты энергии.

Наряду с другими причинами (факторами), зоны секреции и абсорбции Na^+ зависят и от характера пищи. Наибольшее количество Na^+ и воды в зависимости от характера пищи у человека приходится на различные участки пищеварительного тракта. Так, после мясной пищи, содержащей около 20 мэкв Na^+ , общее его количество в начале двенадцатиперстной кишки составляет 120 мэкв, из них около 90 мэкв всасывается в тонкой кишке и 30 мэкв — в толстой.

При введении гипотонического раствора натрия хлорида концентрация раствора в кишке повышается вследствие более быстрого всасывания воды, чем соли; при введении гипертонического раствора концентрация соли снижается, благодаря увеличению секреции жидкости части кишечного сока. Поступление растворов невсасывающихся солей (натрия сульфита или магния сульфата) вызывает диффузию воды из крови в кишки, его переполнение и усиление перистальтики. В тонкой и толстой кишках происходит также всасывание других ионов и микроэлементов.

Например, концентрация K^+ в пище, как правило, выше концентрации K^+ в плазме крови. Поэтому создаются условия, когда ионы K^+ могут поступать из полости кишок в кровь по градиенту концентрации. Мясная и углеводно-молочная пища у человека по-разному влияет на процесс всасывания K^+ в тонкой и толстой кишках.

Основное количество поступающего с пищей кальция усваивается не в двенадцатиперстной, а в последующих отделах тонкой кишки — тощей и верхней части подвздошной (В. К. Бауман, 1977): 2 % — в желудке, 15 % — в двенадцатиперстной кишке, 23 % — в тощей и 60 % — в подвздошной. Всасывание его осуществляется также путем активного транспорта и диффузии и стимулируется витамином D. Причем этот процесс зависит от особенностей секреции желчи (желчные кислоты, образуя с кальцием растворимые комплексы, облегчают транспорт последнего через биологические мембраны), секреции панкреатического сока (недостаточность последнего приводит к гипокальциемии); возраста (с возрастом усвоение кальция снижается); беременности и лактации (в этот период возрастает потребность в кальции); коррелирует с гормональным фоном организма (особенно уровнем секреции паратиреоидина, кальцитонина, глюкокортикоидов, гормона роста, тироксина и инсулина). Следует особо подчеркнуть, что пищевые факторы оказывают существенное влияние на всасывание кальция. Белки и аминокислоты в пище приводят к росту содержания кальция в организме; оптимальное усвоение этого элемента обеспечивают жиры (оптимальное соотно-

шение жира и кальция 17:1 за, сахара не влияют, всасывания кальция. Липиды, а щавелевая кислота. В связи с тем что р факторов, необходимых для жизни организма, общепризнано, более подробно остановит новных из них в пищеварении. Известно, что витамин питания находятся в больших количествах (М. И. Смирнов, 1975; Т. всасыванию предшествует ты пищи ферментов, желчи торов, создающих условия дения витаминов. В дальнейшем на мембране кишечной и соавт., 1977).

Как указывают в своей работе каротин после эмульгирования целлы гидролизуются на товы слизистой оболочки т лазой, а образовавшаяся абсорбируется путем активной энергии. Адсорбированный лиоцита реэстерифицируется и транспортируется в лимфе. В дефиците абсорбция ретинола не меняется. Каротин у человека абсорбируется главным образом в ки, обязательно в присутствии D в средней части подвздошной кишки. Природные или эфирные жиры и животных, под влиянием ферментов на поверхности эпителиальной оболочки кишечника, в частности, в тонкой кишке, в присутствии витаминов A, D, E, K, B₁₂, C, P, B₆, B₂, B₁, B₅, B₇, B₉, B₁₀, B₁₁, B₁₂, B₁₃, B₁₄, B₁₅, B₁₆, B₁₇, B₁₈, B₁₉, B₂₀, B₂₁, B₂₂, B₂₃, B₂₄, B₂₅, B₂₆, B₂₇, B₂₈, B₂₉, B₃₀, B₃₁, B₃₂, B₃₃, B₃₄, B₃₅, B₃₆, B₃₇, B₃₈, B₃₉, B₄₀, B₄₁, B₄₂, B₄₃, B₄₄, B₄₅, B₄₆, B₄₇, B₄₈, B₄₉, B₅₀, B₅₁, B₅₂, B₅₃, B₅₄, B₅₅, B₅₆, B₅₇, B₅₈, B₅₉, B₆₀, B₆₁, B₆₂, B₆₃, B₆₄, B₆₅, B₆₆, B₆₇, B₆₈, B₆₉, B₇₀, B₇₁, B₇₂, B₇₃, B₇₄, B₇₅, B₇₆, B₇₇, B₇₈, B₇₉, B₈₀, B₈₁, B₈₂, B₈₃, B₈₄, B₈₅, B₈₆, B₈₇, B₈₈, B₈₉, B₉₀, B₉₁, B₉₂, B₉₃, B₉₄, B₉₅, B₉₆, B₉₇, B₉₈, B₉₉, B₁₀₀, B₁₀₁, B₁₀₂, B₁₀₃, B₁₀₄, B₁₀₅, B₁₀₆, B₁₀₇, B₁₀₈, B₁₀₉, B₁₁₀, B₁₁₁, B₁₁₂, B₁₁₃, B₁₁₄, B₁₁₅, B₁₁₆, B₁₁₇, B₁₁₈, B₁₁₉, B₁₂₀, B₁₂₁, B₁₂₂, B₁₂₃, B₁₂₄, B₁₂₅, B₁₂₆, B₁₂₇, B₁₂₈, B₁₂₉, B₁₃₀, B₁₃₁, B₁₃₂, B₁₃₃, B₁₃₄, B₁₃₅, B₁₃₆, B₁₃₇, B₁₃₈, B₁₃₉, B₁₄₀, B₁₄₁, B₁₄₂, B₁₄₃, B₁₄₄, B₁₄₅, B₁₄₆, B₁₄₇, B₁₄₈, B₁₄₉, B₁₅₀, B₁₅₁, B₁₅₂, B₁₅₃, B₁₅₄, B₁₅₅, B₁₅₆, B₁₅₇, B₁₅₈, B₁₅₉, B₁₆₀, B₁₆₁, B₁₆₂, B₁₆₃, B₁₆₄, B₁₆₅, B₁₆₆, B₁₆₇, B₁₆₈, B₁₆₉, B₁₇₀, B₁₇₁, B₁₇₂, B₁₇₃, B₁₇₄, B₁₇₅, B₁₇₆, B₁₇₇, B₁₇₈, B₁₇₉, B₁₈₀, B₁₈₁, B₁₈₂, B₁₈₃, B₁₈₄, B₁₈₅, B₁₈₆, B₁₈₇, B₁₈₈, B₁₈₉, B₁₉₀, B₁₉₁, B₁₉₂, B₁₉₃, B₁₉₄, B₁₉₅, B₁₉₆, B₁₉₇, B₁₉₈, B₁₉₉, B₂₀₀, B₂₀₁, B₂₀₂, B₂₀₃, B₂₀₄, B₂₀₅, B₂₀₆, B₂₀₇, B₂₀₈, B₂₀₉, B₂₁₀, B₂₁₁, B₂₁₂, B₂₁₃, B₂₁₄, B₂₁₅, B₂₁₆, B₂₁₇, B₂₁₈, B₂₁₉, B₂₂₀, B₂₂₁, B₂₂₂, B₂₂₃, B₂₂₄, B₂₂₅, B₂₂₆, B₂₂₇, B₂₂₈, B₂₂₉, B₂₃₀, B₂₃₁, B₂₃₂, B₂₃₃, B₂₃₄, B₂₃₅, B₂₃₆, B₂₃₇, B₂₃₈, B₂₃₉, B₂₄₀, B₂₄₁, B₂₄₂, B₂₄₃, B₂₄₄, B₂₄₅, B₂₄₆, B₂₄₇, B₂₄₈, B₂₄₉, B₂₅₀, B₂₅₁, B₂₅₂, B₂₅₃, B₂₅₄, B₂₅₅, B₂₅₆, B₂₅₇, B₂₅₈, B₂₅₉, B₂₆₀, B₂₆₁, B₂₆₂, B₂₆₃, B₂₆₄, B₂₆₅, B₂₆₆, B₂₆₇, B₂₆₈, B₂₆₉, B₂₇₀, B₂₇₁, B₂₇₂, B₂₇₃, B₂₇₄, B₂₇₅, B₂₇₆, B₂₇₇, B₂₇₈, B₂₇₉, B₂₈₀, B₂₈₁, B₂₈₂, B₂₈₃, B₂₈₄, B₂₈₅, B₂₈₆, B₂₈₇, B₂₈₈, B₂₈₉, B₂₉₀, B₂₉₁, B₂₉₂, B₂₉₃, B₂₉₄, B₂₉₅, B₂₉₆, B₂₉₇, B₂₉₈, B₂₉₉, B₃₀₀, B₃₀₁, B₃₀₂, B₃₀₃, B₃₀₄, B₃₀₅, B₃₀₆, B₃₀₇, B₃₀₈, B₃₀₉, B₃₁₀, B₃₁₁, B₃₁₂, B₃₁₃, B₃₁₄, B₃₁₅, B₃₁₆, B₃₁₇, B₃₁₈, B₃₁₉, B₃₂₀, B₃₂₁, B₃₂₂, B₃₂₃, B₃₂₄, B₃₂₅, B₃₂₆, B₃₂₇, B₃₂₈, B₃₂₉, B₃₃₀, B₃₃₁, B₃₃₂, B₃₃₃, B₃₃₄, B₃₃₅, B₃₃₆, B₃₃₇, B₃₃₈, B₃₃₉, B₃₄₀, B₃₄₁, B₃₄₂, B₃₄₃, B₃₄₄, B₃₄₅, B₃₄₆, B₃₄₇, B₃₄₈, B₃₄₉, B₃₅₀, B₃₅₁, B₃₅₂, B₃₅₃, B₃₅₄, B₃₅₅, B₃₅₆, B₃₅₇, B₃₅₈, B₃₅₉, B₃₆₀, B₃₆₁, B₃₆₂, B₃₆₃, B₃₆₄, B₃₆₅, B₃₆₆, B₃₆₇, B₃₆₈, B₃₆₉, B₃₇₀, B₃₇₁, B₃₇₂, B₃₇₃, B₃₇₄, B₃₇₅, B₃₇₆, B₃₇₇, B₃₇₈, B₃₇₉, B₃₈₀, B₃₈₁, B₃₈₂, B₃₈₃, B₃₈₄, B₃₈₅, B₃₈₆, B₃₈₇, B₃₈₈, B₃₈₉, B₃₉₀, B₃₉₁, B₃₉₂, B₃₉₃, B₃₉₄, B₃₉₅, B₃₉₆, B₃₉₇, B₃₉₈, B₃₉₉, B₄₀₀, B₄₀₁, B₄₀₂, B₄₀₃, B₄₀₄, B₄₀₅, B₄₀₆, B₄₀₇, B₄₀₈, B₄₀₉, B₄₁₀, B₄₁₁, B₄₁₂, B₄₁₃, B₄₁₄, B₄₁₅, B₄₁₆, B₄₁₇, B₄₁₈, B₄₁₉, B₄₂₀, B₄₂₁, B₄₂₂, B₄₂₃, B₄₂₄, B₄₂₅, B₄₂₆, B₄₂₇, B₄₂₈, B₄₂₉, B₄₃₀, B₄₃₁, B₄₃₂, B₄₃₃, B₄₃₄, B₄₃₅, B₄₃₆, B₄₃₇, B₄₃₈, B₄₃₉, B₄₄₀, B₄₄₁, B₄₄₂, B₄₄₃, B₄₄₄, B₄₄₅, B₄₄₆, B₄₄₇, B₄₄₈, B₄₄₉, B₄₅₀, B₄₅₁, B₄₅₂, B₄₅₃, B₄₅₄, B₄₅₅, B₄₅₆, B₄₅₇, B₄₅₈, B₄₅₉, B₄₆₀, B₄₆₁, B₄₆₂, B₄₆₃, B₄₆₄, B₄₆₅, B₄₆₆, B₄₆₇, B₄₆₈, B₄₆₉, B₄₇₀, B₄₇₁, B₄₇₂, B₄₇₃, B₄₇₄, B₄₇₅, B₄₇₆, B₄₇₇, B₄₇₈, B₄₇₉, B₄₈₀, B₄₈₁, B₄₈₂, B₄₈₃, B₄₈₄, B₄₈₅, B₄₈₆, B₄₈₇, B₄₈₈, B₄₈₉, B₄₉₀, B₄₉₁, B₄₉₂, B₄₉₃, B₄₉₄, B₄₉₅, B₄₉₆, B₄₉₇, B₄₉₈, B₄₉₉, B₅₀₀, B₅₀₁, B₅₀₂, B₅₀₃, B₅₀₄, B₅₀₅, B₅₀₆, B₅₀₇, B₅₀₈, B₅₀₉, B₅₁₀, B₅₁₁, B₅₁₂, B₅₁₃, B₅₁₄, B₅₁₅, B₅₁₆, B₅₁₇, B₅₁₈, B₅₁₉, B₅₂₀, B₅₂₁, B₅₂₂, B₅₂₃, B₅₂₄, B₅₂₅, B₅₂₆, B₅₂₇, B₅₂₈, B₅₂₉, B₅₃₀, B₅₃₁, B₅₃₂, B₅₃₃, B₅₃₄, B₅₃₅, B₅₃₆, B₅₃₇, B₅₃₈, B₅₃₉, B₅₄₀, B₅₄₁, B₅₄₂, B₅₄₃, B₅₄₄, B₅₄₅, B₅₄₆, B₅₄₇, B₅₄₈, B₅₄₉, B₅₅₀, B₅₅₁, B₅₅₂, B₅₅₃, B₅₅₄, B₅₅₅, B₅₅₆, B₅₅₇, B₅₅₈, B₅₅₉, B₅₆₀, B₅₆₁, B₅₆₂, B₅₆₃, B₅₆₄, B₅₆₅, B₅₆₆, B₅₆₇, B₅₆₈, B₅₆₉, B₅₇₀, B₅₇₁, B₅₇₂, B₅₇₃, B₅₇₄, B₅₇₅, B₅₇₆, B₅₇₇, B₅₇₈, B₅₇₉, B₅₈₀, B₅₈₁, B₅₈₂, B₅₈₃, B₅₈₄, B₅₈₅, B₅₈₆, B₅₈₇, B₅₈₈, B₅₈₉, B₅₉₀, B₅₉₁, B₅₉₂, B₅₉₃, B₅₉₄, B₅₉₅, B₅₉₆, B₅₉₇, B₅₉₈, B₅₉₉, B₆₀₀, B₆₀₁, B₆₀₂, B₆₀₃, B₆₀₄, B₆₀₅, B₆₀₆, B₆₀₇, B₆₀₈, B₆₀₉, B₆₁₀, B₆₁₁, B₆₁₂, B₆₁₃, B₆₁₄, B₆₁₅, B₆₁₆, B₆₁₇, B₆₁₈, B₆₁₉, B₆₂₀, B₆₂₁, B₆₂₂, B₆₂₃, B₆₂₄, B₆₂₅, B₆₂₆, B₆₂₇, B₆₂₈, B₆₂₉, B₆₃₀, B₆₃₁, B₆₃₂, B₆₃₃, B₆₃₄, B₆₃₅, B₆₃₆, B₆₃₇, B₆₃₈, B₆₃₉, B₆₄₀, B₆₄₁, B₆₄₂, B₆₄₃, B₆₄₄, B₆₄₅, B₆₄₆, B₆₄₇, B₆₄₈, B₆₄₉, B₆₅₀, B₆₅₁, B₆₅₂, B₆₅₃, B₆₅₄, B₆₅₅, B₆₅₆, B₆₅₇, B₆₅₈, B₆₅₉, B₆₆₀, B₆₆₁, B₆₆₂, B₆₆₃, B₆₆₄, B₆₆₅, B₆₆₆, B₆₆₇, B₆₆₈, B₆₆₉, B₆₇₀, B₆₇₁, B₆₇₂, B₆₇₃, B₆₇₄, B₆₇₅, B₆₇₆, B₆₇₇, B₆₇₈, B₆₇₉, B₆₈₀, B₆₈₁, B₆₈₂, B₆₈₃, B₆₈₄, B₆₈₅, B₆₈₆, B₆₈₇, B₆₈₈, B₆₈₉, B₆₉₀, B₆₉₁, B₆₉₂, B₆₉₃, B₆₉₄, B₆₉₅, B₆₉₆, B₆₉₇, B₆₉₈, B₆₉₉, B₇₀₀, B₇₀₁, B₇₀₂, B₇₀₃, B₇₀₄, B₇₀₅, B₇₀₆, B₇₀₇, B₇₀₈, B₇₀₉, B₇₁₀, B₇₁₁, B₇₁₂, B₇₁₃, B₇₁₄, B₇₁₅, B₇₁₆, B₇₁₇, B₇₁₈, B₇₁₉, B₇₂₀, B₇₂₁, B₇₂₂, B₇₂₃, B₇₂₄, B₇₂₅, B₇₂₆, B₇₂₇, B₇₂₈, B₇₂₉, B₇₃₀, B₇₃₁, B₇₃₂, B₇₃₃, B₇₃₄, B₇₃₅, B₇₃₆, B₇₃₇, B₇₃₈, B₇₃₉, B₇₄₀, B₇₄₁, B₇₄₂, B₇₄₃, B₇₄₄, B₇₄₅, B₇₄₆, B₇₄₇, B₇₄₈, B₇₄₉, B₇₅₀, B₇₅₁, B₇₅₂, B₇₅₃, B₇₅₄, B₇₅₅, B₇₅₆, B₇₅₇, B₇₅₈, B₇₅₉, B₇₆₀, B₇₆₁, B₇₆₂, B₇₆₃, B₇₆₄, B₇₆₅, B₇₆₆, B₇₆₇, B₇₆₈, B₇₆₉, B₇₇₀, B₇₇₁, B₇₇₂, B₇₇₃, B₇₇₄, B₇₇₅, B₇₇₆, B₇₇₇, B₇₇₈, B₇₇₉, B₇₈₀, B₇₈₁, B₇₈₂, B₇₈₃, B₇₈₄, B₇₈₅, B₇₈₆, B₇₈₇, B₇₈₈, B₇₈₉, B₇₉₀, B₇₉₁, B₇₉₂, B₇₉₃, B₇₉₄, B₇₉₅, B₇₉₆, B₇₉₇, B₇₉₈, B₇₉₉, B₈₀₀, B₈₀₁, B₈₀₂, B₈₀₃, B₈₀₄, B₈₀₅, B₈₀₆, B₈₀₇, B₈₀₈, B₈₀₉, B₈₁₀, B₈₁₁, B₈₁₂, B₈₁₃, B₈₁₄, B₈₁₅, B₈₁₆, B₈₁₇, B₈₁₈, B₈₁₉, B₈₂₀, B₈₂₁, B₈₂₂, B₈₂₃, B₈₂₄, B₈₂₅, B₈₂₆, B₈₂₇, B₈₂₈, B₈₂₉, B₈₃₀, B₈₃₁, B₈₃₂, B₈₃₃, B₈₃₄, B₈₃₅, B₈₃₆, B₈₃₇, B₈₃₈, B₈₃₉, B₈₄₀, B₈₄₁, B₈₄₂, B₈₄₃, B₈₄₄, B₈₄₅, B₈₄₆, B₈₄₇, B₈₄₈, B₈₄₉, B₈₅₀, B₈₅₁, B₈₅₂, B₈₅₃, B₈₅₄, B₈₅₅, B₈₅₆, B₈₅₇, B₈₅₈, B₈₅₉, B₈₆₀, B₈₆₁, B₈₆₂, B₈₆₃, B₈₆₄, B₈₆₅, B₈₆₆, B₈₆₇, B₈₆₈, B₈₆₉, B₈₇₀, B₈₇₁, B₈₇₂, B₈₇₃, B₈₇₄, B₈₇₅, B₈₇₆, B₈₇₇, B₈₇₈, B₈₇₉, B₈₈₀, B₈₈₁, B₈₈₂, B₈₈₃, B₈₈₄, B₈₈₅, B₈₈₆, B₈₈₇, B₈₈₈, B₈₈₉, B₈₉₀, B₈₉₁, B₈₉₂, B₈₉₃, B₈₉₄, B₈₉₅, B₈₉₆, B₈₉₇, B₈₉₈, B₈₉₉, B₉₀₀, B₉₀₁, B₉₀₂, B₉₀₃, B₉₀₄, B₉₀₅, B₉₀₆, B₉₀₇, B₉₀₈, B₉₀₉, B₉₁₀, B₉₁₁, B₉₁₂, B₉₁₃, B₉₁₄, B₉₁₅, B₉₁₆, B₉₁₇, B₉₁₈, B₉₁₉, B₉₂₀, B₉₂₁, B₉₂₂, B₉₂₃, B₉₂₄, B₉₂₅, B₉₂₆, B₉₂₇, B₉₂₈, B₉₂₉, B₉₃₀, B₉₃₁, B₉₃₂, B₉₃₃, B₉₃₄, B₉₃₅, B₉₃₆, B₉₃₇, B₉₃₈, B₉₃₉, B₉₄₀, B₉₄₁, B₉₄₂, B₉₄₃, B₉₄₄, B₉₄₅, B₉₄₆, B₉₄₇, B₉₄₈, B₉₄₉, B₉₅₀, B₉₅₁, B₉₅₂, B₉₅₃, B₉₅₄, B₉₅₅, B₉₅₆, B₉₅₇, B₉₅₈, B₉₅₉, B₉₆₀, B₉₆₁, B₉₆₂, B₉₆₃, B₉₆₄, B₉₆₅, B₉₆₆, B₉₆₇, B₉₆₈, B₉₆₉, B₉₇₀, B₉₇₁, B₉₇₂, B₉₇₃, B₉₇₄, B₉₇₅, B₉₇₆, B₉₇₇, B₉₇₈, B₉₇₉, B₉₈₀, B₉₈₁, B₉₈₂, B₉₈₃, B₉₈₄, B₉₈₅, B₉₈₆, B₉₈₇, B₉₈₈, B₉₈₉, B₉₉₀, B₉₉₁, B₉₉₂, B₉₉₃, B₉₉₄, B₉₉₅, B₉₉₆, B₉₉₇, B₉₉₈, B₉₉₉, B₁₀₀₀, B₁₀₀₁, B₁₀₀₂, B₁₀₀₃, B₁₀₀₄, B₁₀₀₅, B₁₀₀₆, B₁₀₀₇, B₁₀₀₈, B₁₀₀₉, B₁₀₁₀, B₁₀₁₁, B₁₀₁₂, B₁₀₁₃, B₁₀₁₄, B₁₀₁₅, B₁₀₁₆, B₁₀₁₇, B₁₀₁₈, B₁₀₁₉, B₁₀₂₀, B₁₀₂₁, B₁₀₂₂, B₁₀₂₃, B₁₀₂₄, B₁₀₂₅, B₁₀₂₆, B₁₀₂₇, B₁₀₂₈, B₁₀₂₉, B₁₀₃₀, B₁₀₃₁, B₁₀₃₂, B₁₀₃₃, B₁₀₃₄, B₁₀₃₅, B₁₀₃₆, B₁₀₃₇, B₁₀₃₈, B₁₀₃₉, B₁₀₄₀, B₁₀₄₁, B₁₀₄₂, B₁₀₄₃, B₁₀₄₄, B₁₀₄₅, B₁₀₄₆, B₁₀₄₇, B₁₀₄₈, B₁₀₄₉, B₁₀₅₀, B₁₀₅₁, B₁₀₅₂, B₁₀₅₃, B₁₀₅₄, B₁₀₅₅, B₁₀₅₆, B₁₀₅₇, B₁₀₅₈, B₁₀₅₉, B₁₀₆₀, B₁₀₆₁, B₁₀₆₂, B₁₀₆₃, B₁₀₆₄, B₁₀₆₅, B₁₀₆₆, B₁₀₆₇, B₁₀₆₈, B₁₀₆₉, B₁₀₇₀, B₁₀₇₁, B₁₀₇₂, B₁₀₇₃, B₁₀₇₄, B₁₀₇₅, B₁₀₇₆, B₁₀₇₇, B₁₀₇₈, B₁₀₇₉, B₁₀₈₀, B₁₀₈₁, B₁₀₈₂, B₁₀₈₃, B₁₀₈₄, B₁₀₈₅, B₁₀₈₆, B₁₀₈₇, B₁₀₈₈, B₁₀₈₉, B₁₀₉₀, B₁₀₉₁, B₁₀₉₂, B₁₀₉₃, B₁₀₉₄, B₁₀₉₅, B₁₀₉₆, B₁₀₉₇, B₁₀₉₈, B₁₀₉₉, B₁₁₀₀, B₁₁₀₁, B₁₁₀₂, B₁₁₀₃, B₁₁₀₄, B₁₁₀₅, B₁₁₀₆, B₁₁₀₇, B₁₁₀₈, B₁₁₀₉, B₁₁₁₀, B₁₁₁₁, B₁₁₁₂, B₁₁₁₃, B₁₁₁₄, B₁₁₁₅, B

шение жира и кальция 17 : 1), углеводы — глюкоза, галактоза, сахароза не влияют, лактоза — стимулирует процесс всасывания кальция. Лимонная кислота повышает усвоение кальция, а щавелевая увеличивает экскрецию последнего. В связи с тем что роль витаминов как важнейших факторов, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма, общеизвестна, мы считаем необходимым более подробно остановиться на вопросах всасывания основных из них в пищеварительном тракте.

Известно, что витамины в естественных продуктах питания находятся большей частью в связанном виде (М. И. Смирнов, 1975; Т. Н. Яковлев, 1981), поэтому их всасыванию предшествует этап воздействия на компоненты пищи ферментов, желчи, солей, секретов и других факторов, создающих условия для предварительного высвобождения витаминов. В дальнейшем этот процесс продолжается на мембране кишечного эпителиоцита (А. С. Вальдман и соавт., 1977).

Как указывают в своем обзоре эти авторы, витамин А и каротин после эмульгирования желчью и включения в мицеллы гидролизуются на исчерченной каемке эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки ретинилэфиргидролазой, а образовавшаяся алкогольная форма витамина А абсорбируется путем активного транспорта с потреблением энергии. Адсорбированный ретинол внутри кишечного эпителиоцита реэстерифицируется и вместе с хиломикронами транспортируется в лимфатическую систему. При белковом дефиците абсорбция ретинил-эфира тормозится, но абсорбция ретинола не меняется. В небольших количествах ретинол- и ретинилацетат всасываются в желудке и толстой кишке. Каротин у человека абсорбируется в неизмененном виде.

Витамин D (кристаллические формы D₂ и D₃) всасывается главным образом в проксимальной части тонкой кишки, обязательно в присутствии желчи при максимальной абсорбции в средней части тонкой кишки и минимальной абсорбции в подвздошной кишке. После всасывания витамин D обнаруживается в составе хиломикронов, преимущественно в свободном виде и лишь частично в форме эфира. Природные или эфирные формы витамина D₃ (жиры печени рыб и животных), подобно эфиру холестерина, по-видимому, гидролизуются ферментами панкреатического и кишечных секретов на внешней мембране микроворсинок. В кишечных эпителиоцитах происходит частично ресинтез эфиров витамина D.

Витамин E поступает в пищеварительный тракт, как правило, вместе с липидами. В двенадцатиперстной кишке жир

с растворенным в нем витамином Е подвергается эмульгированию желчью с образованием мицелл. При всасывании токоферола ацетата он расщепляется до свободного токоферола, в составе лимфы попадает в лимфатическую систему и транспортируется вместе с хиломикронами. В пищеварительном тракте у человека токоферол полностью не всасывается. Для наиболее полного осуществления этого процесса необходимо присутствие желчи и секрета поджелудочной железы. Кроме того, интенсивность всасывания зависит от содержания и характера липидов, наличия селена в пище и других факторов. При патологических состояниях (задержка желчевыделения) угнетается образование мицелл и хиломикронов, что препятствует всасыванию витамина. У здоровых людей абсорбируются при получении с пищей 51—86 % альфа-токоферола, у больных стеатореей 31—83 %, раком желудка — 21 %. Всасывание токоферола в значительной мере зависит от степени дисперсии эмульсии.

Всасывание витамина К (K_1 и K_2) в тонкой кишке является активным процессом. Витамины K_1 и K_2 абсорбируются быстрее, а K_3 — медленнее. Главное место всасывания — начальные участки тонкой кишки. Транспорт осуществляется лимфатической системой.

Тиамин (витамин B_1) в пище присутствует как в свободном (главным образом в растительных продуктах), так и в фосфорилированном (в продуктах животного происхождения) виде, а также может быть связан с белком (апоферменты). Перед всасыванием комплексные соединения тиамин гидролизуются и дефосфорилируются, в результате чего в ткани из кишок витамин B_1 поступает в свободном виде. Количество усвояемого тиамин в организме человека зависит от состава клеточной оболочки источника пищевого тиамин. У людей при оральном введении тиамин всасывается в начальных отделах тонкой кишки (главным образом в двенадцатиперстной). Проникновение в кишечный эпителиоцит происходит при помощи переносчика путем активного транспорта. В больших дозах тиамин всасывается путем диффузии. Значительное количество витамина циркулирует из эпителиальных клеток тонкой кишки в полость и обратно.

Рибофлавин (витамин B_2) у людей всасывается наиболее интенсивно в проксимальной части тонкой кишки путем активного транспорта. Поскольку в пище рибофлавин находится в основном в фосфорилированном и связанном с белками состоянии, этот комплекс до всасывания в пищеварительном тракте расщепляется и дефосфорилируется. Пе-

роральное применение в
высоких дозах не ведет
счет диффузии). Однако
свободного витамина в
абсорбции рибофлавина
тический круговорот, бла
зуется в метаболически
Пантотеновая кислота
шке, однако у человека
стой кишке (возможно,
кислота синтезируется м
Никотиновая кислота и
дальной части желудка и
можно, путем диффузии
жен). Абсорбция никоти
дированием и дезамиди
и желудка, а также час
вестно, что никотиновая
является более эффектив
чени и отчасти в кишка
лее эффективно включ
Витамины группы В
ками. В процессе пищева
божденные витамины в
зии в тонкой кишке, оч
а в печени и почках вно
пиридоксина абсорбиру
на) является участие в
представляет собой му
тела и дна желудка. В
что внутренний фактор
нейших этапах ассими
продуктах витамин B_1
Поэтому первый этап
в организм — это освоб
тается, что внутренний
ка с витамином B_{12} и
зовавшийся комплекс п
пищеварительного тра
амина у человека явл
этот процесс из 3 этап
ности эпителия кишки
телиоцит с истощенн
путем пиноцитоза, та

роральное применение синтетического рибофлавина в повышенных дозах не ведет к увеличению его всасывания (за счет диффузии), однако выделение с желчью и содержание свободного витамина в просвете кишок возрастает. После абсорбции рибофлавин совершает в организме энтерогепатический круговорот, благодаря которому экономно используется в метаболических процессах организма.

Пантотеновая кислота хорошо всасывается в тонкой кишке, однако у человека может абсорбироваться и в толстой кишке (возможно, в связи с тем, что пантотеновая кислота синтезируется микрофлорой кишок).

Никотиновая кислота (витамин РР) всасывается в фундальной части желудка и в тонкой кишке в чистом виде, возможно, путем диффузии (активный транспорт не обнаружен). Абсорбция никотиновой кислоты сопровождается амидированием и дезамидированием витамина стенкой кишок и желудка, а также частично бактериальной флорой. Известно, что никотиновая кислота, введенная парентерально, является более эффективным предшественником НАД в печени и отчасти в кишках, в то время как никотинамид более эффективно включается в НАД в остальных тканях.

Витамины группы В₆ (пиридоксин) в пище связаны белками. В процессе пищеварения белки расщепляются и освобожденные витамины всасываются путем простой диффузии в тонкой кишке, очевидно, после дефосфорилирования, а в печени и почках вновь фосфорилируются. Большая часть пиридоксина абсорбируется в тощей кишке.

Особенностью абсорбции витамина В₁₂ (цианокобаламина) является участие в ней внутреннего фактора, который представляет собой мукопротеин, образующийся в области тела и дна желудка. В настоящее время принято считать, что внутренний фактор участвует в организме на всех важнейших этапах ассимиляции цианокобаламина. В пищевых продуктах витамин В₁₂ находится в комплексе с белком. Поэтому первый этап в процессе проникновения витамина в организм — это освобождение его от связи с белком. Считается, что внутренний фактор разъединяет комплекс белка с витамином В₁₂ и сам соединяется с последним. Образовавшийся комплекс перемещается в нижележащие отделы пищеварительного тракта. Местом всасывания цианокобаламина у человека является подвздошная кишка. Состоит этот процесс из 3 этапов: 1) адсорбция витамина на поверхности эпителия кишки благодаря особому рецепторному механизму; 2) проникновение витамина В₁₂ в кишечный эпителиоцит с исчерченной каемкой (предположительно как путем пиноцитоза, так и с помощью переносчика); 3) про-

никновение витамина из кишечных эпителиоцитов в портальный кровоток (вероятно, происходит диффузионным путем). Всасывание больших доз цианокобаламина осуществляется независимо от внутреннего фактора по принципу диффузии. Помимо всасывания из кишечного тракта, витамин B_{12} может проникать через слизистые оболочки ротовой и носовой полости также по принципу диффузии.

Фолиевая кислота (витамин B_c) в растительной пище встречается в виде полиглутаматов. Поэтому ферментативно в тонкой и частично подвздошной кишке эти комплексы освобождаются от моноглутаматов, и витамин хорошо всасывается. Нарушается всасывание при повреждении аппарата ворсинок кишечных эпителиоцитов. Лучше всасываются восстановленные и метилированные фолаты (печени), чем кристаллическая птероилглутаминовая кислота. В механизме абсорбции участвует термостабильный фактор, вырабатываемый тонкой кишкой и необходимый для абсорбции фолиевой кислоты. При атрофии ворсинок (тропическая и нетропическая формы спру) фолиевая кислота не всасывается. Признано, что анемия Адиссона — Бирмера возникает на почве нарушения одновременного всасывания фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Птероилмоноглутаминовая кислота всасывается у людей также в толстой кишке.

Биотин активно всасывается у человека в тонкой, а также в толстой кишке. Кислота аскорбиновая (витамин С) — легко окисляющееся соединение, которое, попадая в пищеварительный тракт, подвергается частичному разрушению (особенно при ахилии) раньше, чем оно успеет абсорбироваться. Синтетический витамин хорошо всасывается в тонкой кишке, наиболее интенсивно в тощей кишке.

Таким образом, как указывают А. С. Вальдман и соавторы (1977), природные витамины в пищеварительном тракте не претерпевают заметных изменений, а подвергаются лишь освобождению от связующих веществ и растворителей и подготавливаются для абсорбции. Основной процесс всасывания происходит на кишечном эпителиоците, его апикальной мембране, гидролизующими и трансформирующими ферментами при участии неидентифицированных переносчиков.

Нарушения пищеварения могут быть обусловлены различными факторами, которые условно можно подразделить на несколько групп: нарушения питания, функциональные и органические поражения пищеварительной системы. Они могут протекать без явных клинических проявлений и заключаться в ослаблении участия какого-то органа пищеварительной системы в процессе ассимиляции пищи, компен-

сируемом деятельностью других органов пищеварительной системы. В других случаях нарушения пищеварения проявляются рядом довольно характерных клинических синдромов и лабораторных признаков, объединяемых понятием «диспепсия», или «диспептический синдром». Независимо от вызывающей его причины (расстройства секреторной функции пищеварительных желез, желчевыделения, дисбактериоз, нарушения перистальтики, аллергические влияния пищи, некоторых лекарственных средств, бактерий, простейших, гельминтов, мальабсорбции при энтерите и энтероколите, дуодените, панкреатите), при диспептическом синдроме нарушается процесс всасывания в связи с изменениями как полостного, так и пристеночного пищеварения.

Нарушение процессов всасывания отмечается в различные возрастные периоды, связанные с онтогенетическими различиями в проницаемости эпителиальной ткани кишок. Так, в первые дни у новорожденных вместе с молозивом усваиваются низкомолекулярные иммунные тела. Затем тип проницаемости меняется, и всасываются только расщепленные вещества. К старости интенсивность всасывания ослабевает.

Клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением всасывания через слизистую оболочку тонкой кишки одного или нескольких питательных веществ, получил название синдрома мальабсорбции. Последний может быть первичным (наследственно обусловленным) и вторичным (приобретенным). Причиной может быть пониженная активность ферментов расщепления и транспортных переносчиков конечных продуктов пищеварения через кишечную стенку. Другой причиной является недостаточное поступление в кишки ферментов с пищеварительными соками вследствие закупорки протоков желез слизистой оболочки тонкой кишки вязким секретом (при муковисцидозе), что приводит к дефициту аминокислот и белковому голоданию организма. Различные ксенобиотики, поступающие в организм энтерально (например, тетрациклины), также могут подавлять процессы расщепления и усиливать стеаторею. Избыток в пище солей кальция и магния вызывает нарушение всасывания жира; цитостатики и слабительные средства — морфологические изменения тонкой кишки и нарушение перистальтики пищеварительного тракта, дисбактериоз, атрофию слизистой оболочки.

Всасывание нарушается также вследствие ранее перенесенных заболеваний (дизентерии, энтерита, брюшного тифа, холеры), отравлений, при кровопотерях, авитаминозах, недостаточном газообмене, недостаточной функции же-

лез внутренней секреции, ионизирующем излучении и т. п. Следует подчеркнуть, что лучевая терапия также приводит к существенным нарушениям процесса всасывания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ

Фармакокинетический процесс состоит из ряда взаимосвязанных этапов (И. С. Чекман, Ю. И. Губский, 1986; В. К. Лепахин и соавт., 1988; D. Laurence, P. Bennett, 1980). К ним относятся:

1. Освобождение лекарственного вещества из лекарственной формы.

2. Абсорбция лекарственного вещества — проникновение через биомембраны в сосудистое русло и далее в ткани к специфическому клеточному рецептору.

3. Распределение лекарственного вещества в биологических жидкостях, органах и тканях организма.

Эти три этапа представляют период поступления, или инвазии, лекарства в организм, завершающийся возникновением определенного фармакологического эффекта.

4. Биотрансформация лекарственного вещества, включающая биохимические процессы превращения (метаболизма) лекарств с изменением их фармакологических свойств и образованием метаболитов, которые могут выводиться из организма.

5. Экскреция лекарственного вещества, включающая физиологические и биохимические процессы, направленные на выведение лекарств и/или их метаболитов через различные анатомо-физиологические системы выделения.

Метаболизм лекарств и их экскреция в измененной и/или неизменной форме называют элиминацией, или эвазией. В связи с тем что в настоящем разделе речь идет только об энтеральном пути введения лекарств, мы считаем целесообразным предложить читателю соответствующую схему (рис. 5) фармакокинетики лекарственного вещества при энтеральном введении (И. С. Чекман, Ю. И. Губский, 1986).

К энтеральным путям введения лекарств относят: пероральный (наиболее распространенный), сублингвальный и ректальный. При энтеральном пути введения фармакологическому резорбтивному действию предшествуют процессы абсорбции лекарства, освобождающегося из лекарственной формы, через эпителиальные клетки слизистой оболочки пищеварительного аппарата с поступлением в кровь и дальнейшим распределением в организме.

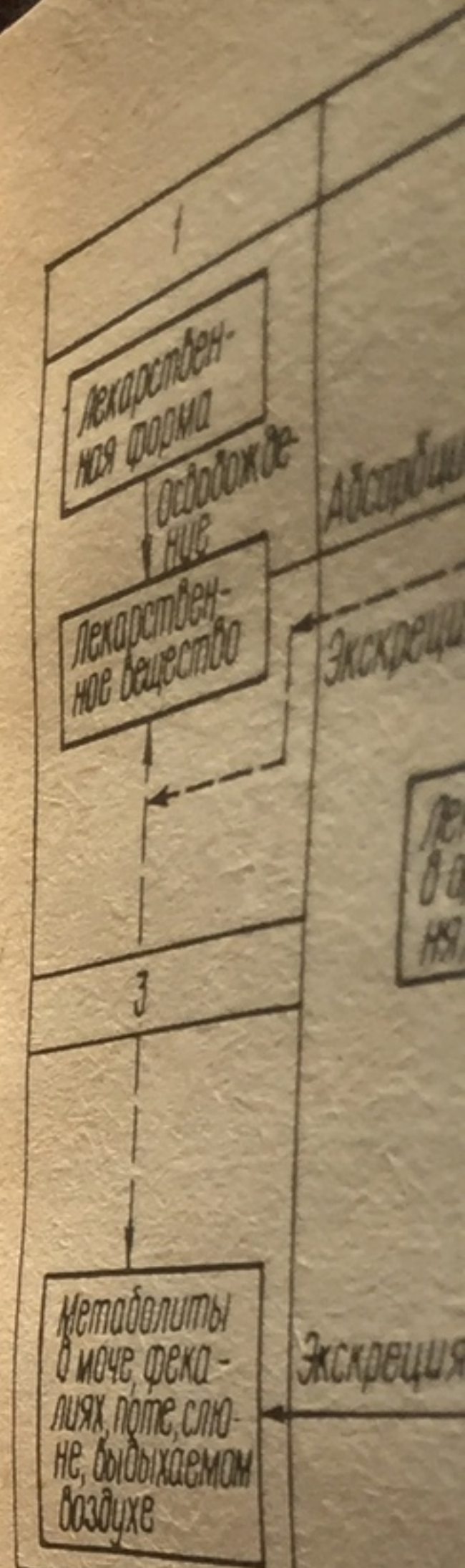


Рис. 5. Схема фармакокинетики лекарства:

1 — превращения лекарства в пи-
ства в крови, органах и тканях; 3 —

Большинство лекарств введения применяют в к-
ных лекарственных форм
от формы лекарства обл
что необходимо учитыва
ного средства с лечебн
рость высвобождения из
ных лекарственных веще
накова.

Процесс высвобожден
является фактором, лим
в тех случаях, когда ле
(ВОЗ, 1975). Например, л
щества из таблеток охва
и процесс растворения.
определенные характерн
При этом имеются в вид
кристалла и такие добавк
производящие и суспензи
рыхляющие таблетки
госодержания таблеток
Если скорость вы-
из лекар-

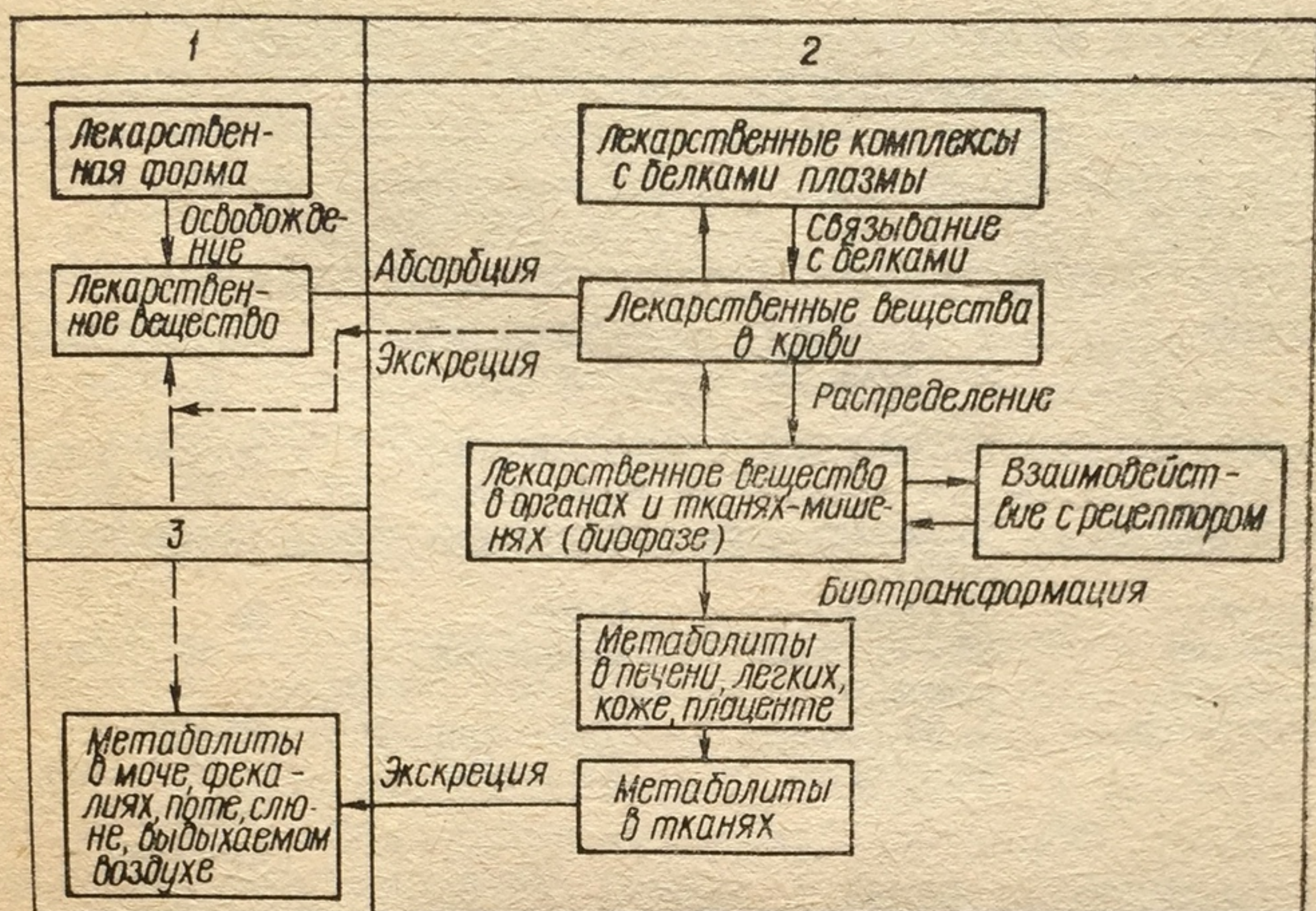


Рис. 5. Схема фармакокинетического процесса при энтеральном введении лекарства:

1 — превращения лекарства в пищеварительном тракте; 2 — превращения лекарства в крови, органах и тканях; 3 — метаболиты лекарства во внешней среде

Большинство лекарственных средств для энтерального введения применяют в клинической практике в определенных лекарственных формах (см. главу 1). В зависимости от формы лекарства обладают различной биодоступностью, что необходимо учитывать при использовании лекарственного средства с лечебной или профилактической целью. Скорость высвобождения из лекарственной формы у различных лекарственных веществ, как следует из табл. 4, неодинакова.

Процесс высвобождения лекарственного вещества часто является фактором, лимитирующим скорость всасывания в тех случаях, когда лекарства даются в твердой форме (ВОЗ, 1975). Например, высвобождение лекарственного вещества из таблетки охватывает как процесс распада, так и процесс растворения. На скорость растворения влияют определенные характеристики состава лекарственной формы. При этом имеются в виду размер и форма частиц, форма кристалла и такие добавки, как красящие, скользящие, разрыхляющие и суспензирующие вещества, а также такие производственные переменные, как давление сжатия и влагосодержания таблеток.

Если скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы чрезмерно снижена, оно будет вса-

Таблица 4. Биодоступность некоторых антиаритмических лекарственных средств (Л. Е. Холодов и соавт., 1988)

Лекарственный препарат	f, %	Лекарственный препарат	f, %
Хинидин	~ 80 (табл.) 95 (водн. раствор)	Пропранолол (анаприлин)	~ 30 (табл.)
Новокаинамид	75—85 (табл.)	Окспренолол (тразикор)	30—60 (табл.)
Дизопирамид	80 (желат. капсулы)	Амиодарон	40—50 (табл.)
Этмозин	40 (табл.)	Орнид	25
Лидокаин (ксикаин)	20—40 (водн. раствор)	Верапамил	~ 20 (табл.)
Мексилетин	~ 90 (желат. капсулы)	Нифедипин	60—70
		Дигоксин	~ 55 (табл.) ~ 65 (желат. капсулы)

сываться не полностью. Это особенно справедливо в отношении лекарственных средств, которые вводят перорально или ректально, так как они находятся в пищеварительном тракте ограниченное время. Естественно, что и степень всасывания лекарственных веществ обычно неодинакова, так как на нее влияют такие факторы, как подвижность пищеварительного тракта и скорость прохождения. Существуют два основных метода исследования биодоступности (ВОЗ, 1975): 1) изменение зависимости между концентрацией и периодом действия или скоростью выделения лекарственного вещества с жидкостями тела после введения одной или повторных доз; 2) повторные измерения фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество и его активные метаболиты.

После освобождения из лекарственной формы (таблетки, капсулы, суппозитории и др.) лекарственное вещество в действующей молекулярной форме вступает в биофазу. Попаданию лекарства в биофазу при энтеральном введении предшествует его растворение в биологической жидкости (желудочном, кишечном соке).

Растворенное вещество диффундирует к участку абсорбции, т. е. к мембранам эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, кишок, полости рта и т. д.

После освобождения ионизируемых лекарственных средств из лекарственных форм образуются анионы и катионы слабых кислот и оснований, оказывающие в последующем существенное влияние на процессы абсорбции.

Таким образом, при всех путях введения лекарственные

вещества обязательно должны проникнуть через разнообразные биологические мембраны эпителиальных (либо эндотелиальных) клеток. Лекарственные средства, действующие на обмен веществ внутриклеточно (например, антибиотики — ингибиторы белкового синтеза — тетрациклины, аминогликозиды), должны предварительно пройти через фосфолипидные (плазматическую, ядерную) мембраны клеток-мишеней. Механизмы и виды транспорта лекарственных веществ через биомембраны в пищеварительном тракте общие, как и для продуктов гидролиза пищи: пассивная и облегченная диффузия, активный транспорт, фильтрация, пиноцитоз.

С участием пассивной диффузии транспортируются лекарственные средства, являющиеся слабыми органическими кислотами (например, кислота ацетилсалициловая, бензойная, диакарб, тиопентал-натрий, барбитал) и слабыми органическими основаниями (например, антипирин, амидопирин, резерпин, аминазин, хинин), а также органические неэлектролиты (этиловый спирт, мочеви́на).

Транспорту путем облегченной диффузии подвергаются биологически активные вещества, используемые в качестве лекарств: глюкоза и другие моносахариды, глицерин, аминокислоты, пуриновые основания, витамины.

Классическим примером облегченной диффузии является всасывание цианокобаламина; в этом принимает участие специальный транспортный белок — гастромукопротеид с молекулярной массой 50 000—100 000, синтезируемый в теле и дне желудка. Этот белок (внутренний фактор Кастла) необходим для абсорбции витамина на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки, что значительно облегчает дальнейшее проникновение молекулы кобаламина внутрь клетки.

Путем облегченного транспорта может всасываться до 1,5 мкг цианокобаламина, более высокие дозы витамина транспортируются путем простой диффузии. Существует предположение о наличии специальных высокомолекулярных переносчиков для всасывания и многих других витаминов.

С помощью активного транспорта осуществляется абсорбция в пищеварительном аппарате низкомолекулярных катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , глюкозы, аминокислот, сильных органических кислот и оснований, сердечных гликозидов, пиримидиновых оснований, тиамина и других витаминов группы В, кортикостероиды гормонов и т. д. Частично перечисленные органические вещества всасываются с помощью диффузии.

Путем пиноцитоза проникают через биомембраны белки и нуклеиновые кислоты с диаметром частиц не более 750 нм, а также жирные кислоты и жирорастворимые витамины. Представляет интерес возможность поступления внутрь клеток путем пиноцитоза липосом — новой перспективной лекарственной формы, представляющей собой фосфолипидные пузырьки с включенными в их полость лекарственными и биологически активными веществами. Липосомы предохраняют лекарства от разрушения ферментными системами организма, значительно пролонгируя их действие.

При приеме лекарственных средств внутрь скорость их поглощения изменяется в различных отделах пищеварительного тракта (В. В. Закусов и соавт., 1978; Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, 1981; Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985). Хотя лекарства всасываются в соответствии с общими закономерностями этого процесса, вместе с тем имеется ряд особенностей, обусловленных множеством специфических факторов, определяющих интенсивность всасывания.

Факторы, влияющие на процессы всасывания лекарственных средств, разнообразны: растворимость вещества в липидах, степень ионизации молекулы (чем меньше ионизирована молекула, тем лучше она всасывается), перистальтика кишок, характер и количество пищевой массы, особенности регионарного кровотока, состояние соединительной ткани, агрегатное состояние лекарственных веществ, сочетание лекарственных средств. Следовательно, всасывание зависит от совокупности различных факторов как со стороны лекарств и пищевых продуктов, так и со стороны организма (А. П. Викторов и соавт., 1986; И. С. Чекман и соавт., 1987). При этом на всасывание могут оказывать влияние степень наполнения желудка, способность лекарственных веществ к комплексо-, хелато- и ионообразованию и наряду с этим объем, состав и вязкость секретиннов, степень взаимодействия с активным транспортом, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта, повреждающее действие препарата и пищевых продуктов на слизистую оболочку, влияние на микрофлору, участвующую в метаболизме препарата. Как правило, эти факторы взаимосвязаны, а также обусловлены индивидуальными и возрастными особенностями больного, спецификой течения патологического процесса. Особенности влияния различных факторов, в том числе лекарственных средств, на скорость опорожнения желудка представлены в табл. 5.

При энтеральном пути введения всасывание лекарствен-

Таблица 5. Влияние различных факторов на скорость опорожнения желудка

Факторы

- I. Лекарственные средства:
 - антихолинергические препараты
 - трициклические
 - прессанты
 - наркотические анальгетики
 - этанол
 - метоклопрамид (церукал)
 - препараты желчных кислот
 - натрия гидрокарбонат
- II. Заболевания:
 - язвенная болезнь желудка
 - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
 - стеноз привратника
 - инфаркт миокарда
 - травма, болевой синдром
 - мигрень
- III. Характер питания:
 - большой объем пищи
 - пища с большим количеством жиров

Таблица 6. Лекарственные средства при сублингвальном и ректальном (А. Де Воег и соавт., 1984)

Путь введения	
Ректально	Тиопентам, фам, фам), лова, анапри, Нитрог, прилин, талин
Сублингвально	Теофен, ам, фам, фам), лова, анапри, Нитрог, прилин, талин

ных веществ начинается уже условия для абсорбции многорис. 6). Эта способность слизистая оболочка принимает во внимание в желудке и рона.

Таблица 5. Влияние различных факторов на скорость опорожнения желудка

Факторы	Скорость опорожнения желудка	
	увеличение	снижение
I. Лекарственные средства:		
антихолинергические препараты		+
трициклические антидепрессанты		+
наркотические анальгетики		+
этанол		+
метоклопрамид (церукал)	+	
препараты желчных кислот		+
натрия гидрокарбонат	+	
II. Заболевания:		
язвенная болезнь желудка		+
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	+	
стеноз привратника		+
инфаркт миокарда		+
травма, болевой синдром		+
мигрень		+
III. Характер питания:		
большой объем пищи	сначала +	затем +
пища с большим количеством жиров		+

Таблица 6. Лекарственные средства, эффективные при сублингвальном и ректальном применении (А. De Воег и соавт., 1984)

Путь введения	Препараты
Ректально	Тиопентал-натрий, бензодиазепины (диазепам, флунизепам, клоназепам, нитразепам), хлоралгидрат, кислота ацетилсалициловая, индометацин, морфин, теофиллин, анаприлин и др.
Сублингвально	Нитроглицерин, изокарбит-динитрат, анаприлин, метилтестостерон, окситоцин, эрготамин и др.

ных веществ начинается уже в полости рта, где имеются условия для абсорбции многих лекарственных соединений (рис. 6). Эта способность слизистой оболочки полости рта принимается во внимание при назначении лекарств, разлагающихся в желудке и кишках, например метилтестостерона.

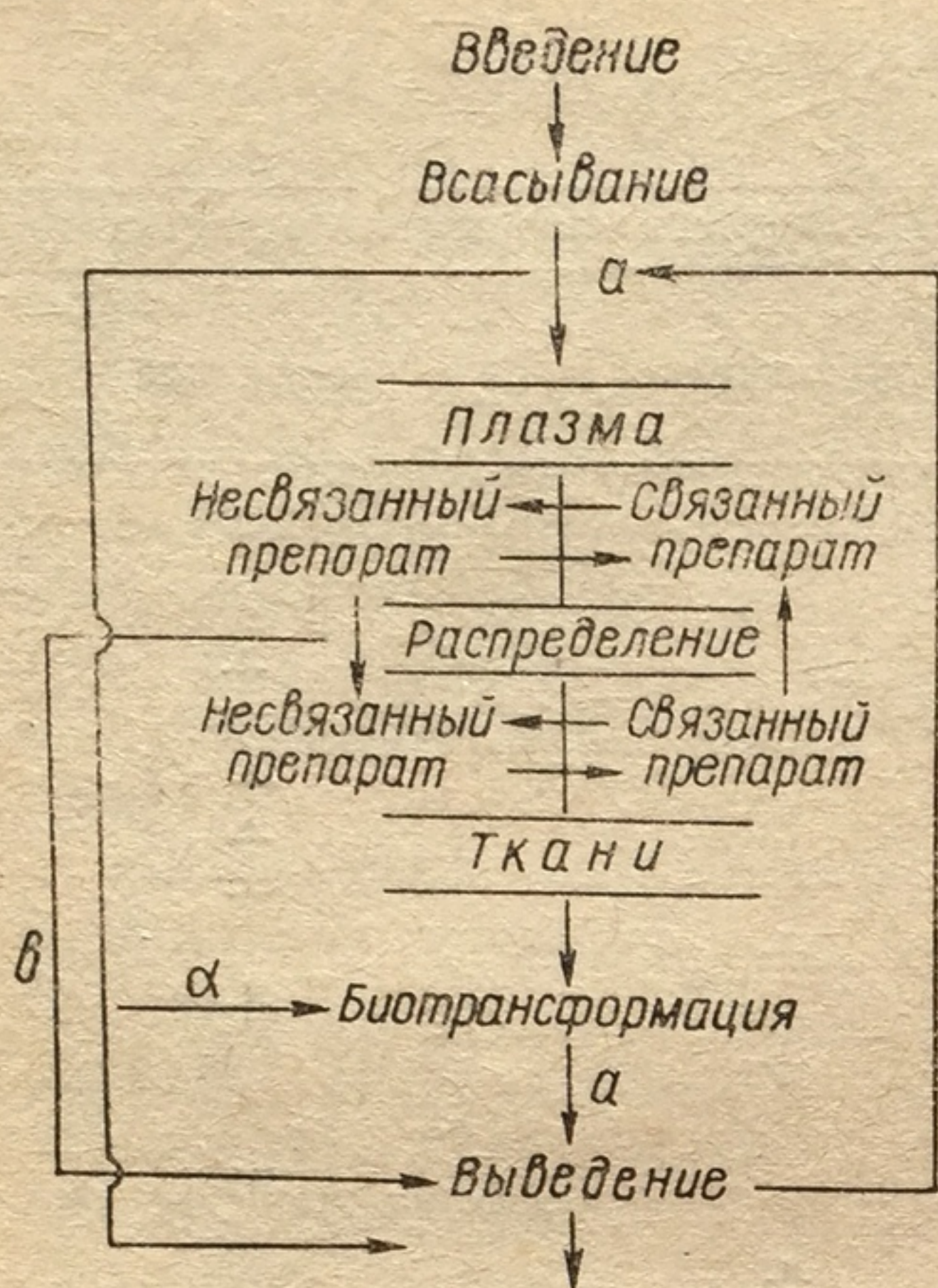


Рис. 6. Превращения лекарственных веществ в организме в зависимости от способов введения (по В. В. Закусову, 1978):

a — энтеральный способ введения с биотрансформацией введенного вещества; *б* — без нее; *с* — внутривенный (парентеральный) способ введения; *д* — путь для соединений, попавших при всасывании в систему портального кровообращения печени, подвергнутых полной биотрансформации и выделенных с желчью; *е* — реабсорбция лекарственного вещества из кишок

Лекарства, всосавшиеся в полости рта или в прямой кишке, проходят через прилегающие капиллярные сети непосредственно в большой круг кровообращения, что позволяет устранить пресистемный метаболизм (А. Де Воег и соавт., 1984).

При пероральном (сублингвальном) введении препарат проникает в системный кровоток через вены лица, которые впадают в яремную вену вблизи подключичной вены. Следовательно, он не подвергается эффекту первого прохождения. Тот же препарат, введенный перорально, после всасывания в кишках будет подвергаться этому эффекту. В табл. 6 приведены лекарственные средства, хорошо всасывающиеся при сублингвальном и ректальном применении. Лекарства, всосавшиеся в любом другом отделе желудочно-кишечного тракта, поступают в кровь, проходящую через печень, прежде чем подвергаются метаболизму под действием ферментов печени или кишок до их поступления в общий кровоток. Лекарства, подвергающиеся интенсивному метаболизму, при всасывании в полости рта или в прямой кишке в более полном объеме поступают в системный кровоток. Типичным примером такого рода могут быть органические нитраты — нитроглицерин и другие, которые быстро и полно всасываются в полости рта и дают больший эффект, чем после приема внутрь (В. К. Лепахин и соавт., 1982).

Другие отделы желудочно-кишечного тракта (желудок, тонкая и толстая кишки) отличаются друг от друга по величине pH содержимого, свойствами поверхностного эпителия, типами ферментов, находящихся в этих отделах, и в результате — способностью абсорбировать различные лекарственные вещества. Желудочный сок человека имеет в

норме рН 1—3, содержимое двенадцатиперстной кишки достигает рН 5—6, а содержимое тонкой и толстой кишок — рН около 8. Поскольку через мембраны эпителия пищеварительного тракта проникают только неионизированные молекулы, ясно, что кислотные препараты будут лучше всасываться из желудка, а лекарства-основания — в кишках. Небольшие нейтральные молекулы, например, спирта и воды, хорошо всасываются из желудка. Поглощение других препаратов зависит от состояния его секреции. Так, кислота ацетилсалициловая при рН секретирующего желудка неионизирована и вследствие этого (за счет хорошей растворимости в липидах) практически полностью всасывается. Прием кислоты ацетилсалициловой вместе с пищей увеличивает количество препарата в виде соли или в водорастворимой форме (Н. И. Каркищенко, В. В. Хоронько, 1981). При этом скорость поглощения в желудке обычно уменьшается до величин, характерных для всасывания этого лекарственного вещества в тонкой кишке.

Как отмечалось выше, в кишках всасываются основные пищевые вещества и большинство лекарств. Поэтому после полости рта, желудка всасывание продолжается в кишках и зависит от физико-химических свойств введенного соединения (жирорастворимость, способность к диссоциации), характера и объема пищевой массы, а также перистальтики, местного кровообращения, наличия ферментов, микробной флоры кишок (рис. 6, путь «в»).

В относительно нейтральном рН тонкой кишки всасывание кислотных и основных соединений зависит от величины их rK_a , растворимости в воде и степени измельчения. Большая поверхность эпителия проксимальной части тонкой кишки обеспечивает хорошее всасывание многих лекарственных препаратов. Всасывание лекарств из дистального участка тонкой кишки и из толстой кишки обычно менее эффективно, главным образом из-за относительно малой площади эпителия в них.

Из-за различий между внутриклеточной рН и концентрацией водородных ионов в пищеварительном тракте возможна диффузия лекарственных препаратов в сторону пищеварительного тракта. Например, слабые основания, введенные парентерально, могут появляться в содержимом кишок. В то же время в щелочной среде тонкой кишки слабощелочные соединения существуют в виде свободных оснований и хорошо всасываются.

Лекарственные вещества в пищеварительном тракте подвергаются воздействию тех же самых секретов, что и вещества, содержащиеся в пище. Кислая среда желудка, кроме

влияния на степень ионизации лекарственных веществ, может вызвать их химическое разрушение, например, бензилпенициллин легко разрушается в кислой среде желудка, однако феноксиметилпенициллин более стабилен в кислой среде и поэтому полнее всасывается при приеме внутрь. Эритромицин также разрушается в кислой среде, однако некоторые его химические производные, а также специальные лекарственные формы защищают эритромицин от прямого воздействия кислоты желудочного сока, обеспечивают удовлетворительное всасывание этого лекарственного средства при приеме внутрь.

Некоторые лекарственные препараты, в частности, белковые или полипептидные вещества (кортикотропин, вазопрессин, инсулин и др.), некоторые гормональные препараты (прогестерон, тестостерон и альдостерон) практически полностью инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта. Компоненты желчи могут способствовать растворению липофильных лекарств и липофильных лекарственных форм, кишечнорастворимых покрытий и восковых лекарственных матриц. Однако соли желчных кислот могут образовывать с препаратами нерастворимые комплексы, что приводит к ухудшению биодоступности таких соединений, как тубокурарин, нистатин, полимиксин и ванкомицин. Мукополисахарид муцин, равномерно покрывающий эпителий желудка и кишок, также образует комплексы с некоторыми соединениями, например, с антихолинергическими и гипотензивными средствами. Образование этих комплексов может влиять на всасывание этих лекарственных препаратов.

Большая часть лекарственных веществ всасывается в проксимальной части тонкой кишки, поэтому скорость опорожнения желудка отражается на продолжительности и, следовательно, на степени всасывания лекарства. Различные скорости опорожнения желудка могут быть важной причиной межиндивидуальной вариабельности в биодоступности лекарственных средств с кислотоустойчивыми кишечными покрытиями.

После всасывания лекарственные вещества при прохождении через порталную систему кровообращения печени могут подвергаться полному или частичному разрушению (рис. 6, путь «а»). Существенную роль при всасывании лекарственных соединений играют так называемые циклические процессы. Например, лекарство всасывается в желудке или кишках, выделяется со слюной, проглатывается и опять всасывается. Этот цикл важен при назначении сульфаниламидов, некоторых антибиотиков, клонидина. Другим по зна-

чимости является цикл внутри
гда после абсорбции препара
нидов, подвергается гидролиз
ры кишок или кишечными фер
выделяется с желчью (рис. 6,
кулируют диэтилэстер
тин). Примером циклическо
всасывание хинина в кишках,
соком и опять всасывание в к
лические процессы приводят
организме лекарственных ве
могут вызвать повышение или
кого-то средства и соответств
сутствие эффекта.

Некоторые лекарственные
пищеварительном тракте (нап
тиков), или утрачивают свою
через стенку кишок или печен
ния). Пероральное введение
ющих узкий терапевтически
чаще оказывающих токсичес
а также приводящих к увелич
тов в день, затруднено. В эт
постоянной концентрации лек
гических жидкостях использу
может быть осуществлено то

Процесс распределения ле
костях, органах и тканях у зд
в значительной степени зависи
лекарств проникать через биом
ток и субклеточных структур.
подробное освещение особенн
па фармакокинетики; более де
комиться с данным вопросом
фиях (В. В. Закусов и соавт.,
1980; Л. Е. Холодов, В. П. Я
и соавт., 1988, и др.).

Большую роль в транспор
крови играет плазменный альб
зывающую и транспортную фу
ство обратимо адсорбируется
с участием ван-дер-ваальсовы
полющих связей. Степень адсор
вещества, и процесс продолж
дела — насыщения. Только
венного вещества способ

чимости является цикл внутрипеченочной циркуляции, когда после абсорбции препарат выделяется в виде глюкуро-нидов, подвергается гидролизу ферментами микробной флоры кишок или кишечными ферментами, всасывается и опять выделяется с желчью (рис. 6, путь «d»); по этому пути циркулируют диэтилстильбестрол, хлорамфеникол (левомицетин). Примером циклического процесса является также всасывание хинина в кишках, выделение его с желудочным соком и опять всасывание в кишках (рис. 6, путь «e»). Циклические процессы приводят к длительной циркуляции в организме лекарственных веществ и в некоторых случаях могут вызвать повышение или понижение концентрации какого-то средства и соответственно интоксикацию или отсутствие эффекта.

Некоторые лекарственные вещества или разрушаются в пищеварительном тракте (например, большинство антибиотиков), или утрачивают свою активность при прохождении через стенку кишок или печень (эффект первого прохождения). Пероральное введение лекарственных веществ, имеющих узкий терапевтический индекс и вследствие этого чаще оказывающих токсическое воздействие на организм, а также приводящих к увеличению числа приемов препаратов в день, затруднено. В этих случаях для поддержания постоянной концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях используют их капельное введение, что может быть осуществлено только в условиях стационара.

Процесс распределения лекарств в биологических жидкостях, органах и тканях у здорового и больного человека в значительной степени зависит от абсорбции и способности лекарств проникать через биомембраны внутрь тканей, клеток и субклеточных структур. Нашей задачей не является подробное освещение особенностей и значимости этого этапа фармакокинетики; более детально читатель может ознакомиться с данным вопросом в соответствующих монографиях (В. В. Закусов и соавт., 1978; В. Н. Соловьев и соавт., 1980; Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985; Л. Е. Холодов и соавт., 1988, и др.).

Большую роль в транспорте лекарственных веществ в крови играет плазменный альбумин, осуществляющий связывающую и транспортную функции. Лекарственное вещество обратимо адсорбируется на поверхности этого белка с участием ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, дипольных связей. Степень адсорбции зависит от структуры вещества, и процесс продолжается до определенного предела — насыщения. Только несвязанная фракция лекарственного вещества способна давать терапевтический эффект,

подвергнуться биотрансформации и выделению. Различные вещества и их метаболиты (мочевая кислота, билирубин, некоторые гормоны) конкурируют за связь с альбумином, что необходимо учитывать при комбинированном назначении лекарственных средств, так как это может привести к увеличению несвязанной фракции одного из них и интоксикации. Так, салицилаты и сульфаниламиды могут вытеснять билирубин из комплекса с альбуминами и вызывать желтуху, особенно у новорожденных. Другие же лекарственные вещества способствуют связи некоторых лекарств с альбуминами плазмы (например, пирилен связывается с белком в присутствии хлотиазида).

Подвергнувшись резорбции в пищеварительном канале лекарство, расщепляясь в организме, вступает, как правило, в контакт со специфическим рецептором в клетке либо в органе-мишени при помощи физических, физико-химических и химических взаимодействий. Последнее «порождает стимул», т. е. приводит к развитию регистрируемого фармакологического эффекта (И. С. Чекман, Ю. И. Губский, 1986). В дальнейшем комплекс лекарство — рецептор распадается и кровотоком лекарственное вещество попадает в печень, где происходит его биотрансформация (хотя в биотрансформации лекарственных средств в организме человека и животных участвуют и другие органы и ткани — легкие, кожа, почки, плацента).

Наиболее активно процессы биотрансформации протекают в печени. Это обусловлено выполнением последней детоксикационной барьерной функции. Особенно выражено влияние печени на биотрансформацию при энтеральном введении лекарств, так как лекарственное вещество, всасываясь слизистой оболочкой желудка и кишок через систему сосудов воротной вены, полностью поступает в печень, где подвергается разнообразным метаболическим превращениям, подобно всем чужеродным химическим веществам (ксенобиотикам).

Основные ферментативные реакции биотрансформации лекарств происходят в эндоплазматическом ретикулуме полигональных клеток печени — гепатоцитов. Метаболические превращения, которым подвергаются лекарственные вещества в гепатоцитах, осуществляются, как правило, в две фазы (К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1981; Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985; И. С. Чекман, Ю. И. Губский, 1986). Основные этапы биотрансформации представлены на рис. 7.

В 1-й фазе происходят окислительно-восстановительные реакции, катализируемые ферментными системами эндоплазматического ретикулума. В результате лекарственное

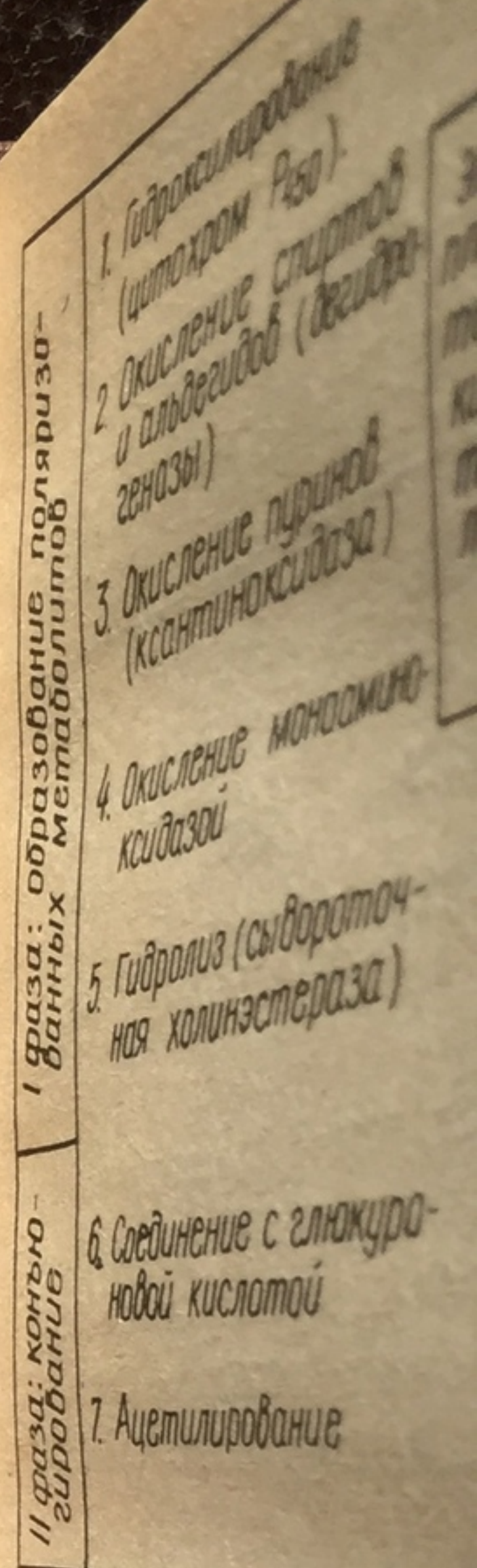


Рис. 7. Некоторые пути и этапы в печени

вещество может инактивироваться, приобрести новые свойства или токсические свойства. В синтезе или конъюгации веществ в 1-й фазе, с различными серной или уксусной кислотами, образующая молекулярная форма.

Функциональное состояние окисления и, следовательно, формирования лекарств в организме, гормонального статуса организма, заболеваний. Так, у детей ра- таболизм лекарственных веществ, как правило, выше, чем у взрослых.

Как известно, у плода и новорожденного паренхиматозный тубулоэндотелиальный клеточный аппарат менее развит, чем у взрослого. Это приводит к задерживанию в печени плода и новорожденного лекарственных веществ.

I фаза: образование полярных метаболитов	1. Гидроксилирование (цитохром P ₄₅₀).	Эндо-плазмати-ческий ре-тику-лум	1. Многие препараты, канцерогены, инсектициды, стероиды, жирные кислоты
	2. Окисление спиртов и альдегидов (дегидрогеназы)		2. Хлоралгидрат, спирт этиловый
	3. Окисление пуринов (ксантиноксидаза)		3. Меркаптопурин, азатиоприн
	4. Окисление моноаминоксидазой		4. Тирамин, катехоламины, индоламины
	5. Гидролиз (сывороточная холинэстераза)		5. Дипилин
II фаза: конъюгирование	6. Соединение с глюкуроновой кислотой		6. Фенолы, спирты, ароматические амины, органические кислоты
	7. Ацетилирование		7. Изониазид, гидралазин (апрессин), набокаинамид, сульфаниламиды и др.

Рис. 7. Некоторые пути и этапы метаболизма лекарственных веществ в печени

вещество может инактивироваться или детоксицироваться, приобрести новые свойства (модифицироваться); неактивный медикамент может приобрести биологически активные или токсические свойства. Во 2-й фазе происходят реакции синтеза или конъюгации веществ, подвергшихся изменениям в 1-й фазе, с различными радикалами (глюкуроновой, серной или уксусной кислотами, глицином), образуется растворимая молекулярная форма, которая экскретируется из организма.

Функциональное состояние системы микросомального окисления и, следовательно, активность процессов биотрансформации лекарств в организме зависят от пола, возраста, гормонального статуса организма, наличия сопутствующих заболеваний. Так, у детей разного возраста и взрослых метаболизм лекарственных веществ протекает по-разному в качественном и количественном отношении.

Как известно, у плода и новорожденного в печени сравнительно мало паренхиматозных и значительно больше ретикулоэндотелиальных клеток, поэтому печень ребенка привлекает меньше вещества из кровеносного русла и в меньшей степени задерживает его в своих клетках. Кроме того, в печени плода и новорожденного отмечается меньшая ак-

Таблица 7. Активность (в нмолях в 1 мин на 1 кг протеина) ферментов в печени новорожденных и взрослых (по А. И. Тенцовой и соавт., 1983)

Возраст	Ферменты			
	НАД-Н-цитохром-С-редуктаза	цитохром-оксидоза Р-450	амидопирин-делетилаза	анилин-р-гидроксилаза
Новорожденные	77,8	0,095	1,88	0,033
Взрослые:				
в возрасте 20 лет	207,6	0,143	3,76	0,95
в возрасте 60 лет	58,4	0,138	0,98	0,22

тивность окисляющих ферментов, чем у взрослого человека (табл. 7). Поэтому, наряду с фармакокинетическими параметрами, метаболизм многих лекарств у новорожденных, грудных детей, детей школьного возраста и взрослых существенно отличается (И. В. Маркова, В. И. Калиничева, 1987).

В связи с этим в 1-й фазе образуется меньше гидроксилированных метаболитов и появляются они с меньшей скоростью. Это задерживает окончательную инактивацию путем образования парных эфиров. Активность глюкуронидазной системы, приводящей к образованию глюкуронидов, развита недостаточно не только у новорожденных и грудных детей, но и у детей школьного возраста (созревает к 12 годам). У новорожденных за сутки естественных глюкуронидов выводится 5—35 мг, а у взрослых — 370—910 мг. Поэтому у детей значительно медленнее метаболизируются бутамид, амидопирин, диазепам, левомецетин и др. Вместе с тем у них в печени могут образовываться необычные метаболиты, в норме не выявляемые у взрослых. Сульфатов (ацетаминофена и др.) у новорожденных образуется достаточно, но в процессе постнатальной жизни процесс глюкуронизации становится преобладающим.

При патологических процессах в печени (инфекционных заболеваниях) конъюгация нарушается. Некоторые лекарственные вещества (тетрациклины, левомецетин) могут ухудшать эту функцию, другие наоборот, стимулируют ее (инсулин, глюкокортикоиды).

Изменение скорости абсорбции лекарственных веществ в пожилом и старческом возрасте связано с уменьшением абсорбционной поверхности пищеварительного тракта, сокращением объема внутрибрюшинной циркуляции крови, повышением рН содержимого желудка и замедлением пери-

Таблица 8. Лекарственные вещества и депрессию микросомальных ферментов

Индукторы

Фенобарбитал, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейролептики фенотиазинового ряда, димедрол, кордамин, хлорсодержащие пестициды и др.

стальтики кишок (Д. Ф. Черныш, 1982). Для лекарственных веществ системной элиминации в печени ступности, вызванное указанным, быть частично или полностью коэффициента экскреции лекарственного вещества в почках. Все лекарственные вещества в организме подвергаются трансформации, который осуществляют ферменты печени. В организме лекарственных веществ в процессе старения организма человека, частично нарушается функциональная и антитоксическая. Изменение активности ферментов из организма при употреблении алкоголя, салицилатов, барбитуратов и других веществ. Под влиянием других веществ, как индукторов, так и депрессантов (табл. 8).

Т а б л и ц а 8. Лекарственные вещества, вызывающие индукцию и депрессию микросомальных ферментов печени

Индукторы	Депрессоры
Фенобарбитал, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейрорептики фенотиазинового ряда, димедрол, кордиамин, хлорсодержащие пестициды и др.	Местные анестетики (совкаин, бенкаин и др.), анаприлин, вискен и др.

стальтики кишок (Д. Ф. Чеботарев, Н. Б. Маньковский, 1982). Для лекарственных веществ, подвергающихся пре-системной элиминации в печени, снижение биологической до-ступности, вызванное указанными выше факторами, может быть частично или полностью компенсировано уменьшением коэффициента экскреции лекарственных веществ при пер-вом прохождении через печень. На этапе распределения лекарственных веществ возрастные особенности фармако-кинетики могут быть обусловлены увеличением массы жи-ровой ткани и уменьшением массы мышц. При этом величи-на кажущегося объема распределения липидорастворимых лекарственных веществ возрастает.

Все лекарственные вещества подвергаются процессу био-трансформации, который осуществляется с помощью микро-сомальных ферментов печени. В результате проникновения в организм лекарственных веществ может изменяться ак-тивность эндоплазматического ретикулума печени. В про-цессе старения организма человека происходят изменения количества и размеров части клеточных элементов парен-химы, частично нарушается кровообращение печени, сни-жаются многие ее функции, в том числе белково-образова-тельная и антитоксическая.

Изменение активности ферментных систем, метаболизи-рующих лекарственные вещества, является одной из причин, замедляющих биотрансформацию лекарств в старом орга-низме и способствующих повышению их концентрации в крови и тканях.

Путем конъюгации при участии микросомальных фер-ментов из организма выводятся эстрогены, глюкокортикои-ды, алкалоиды опиума и другие наркотические анальгетики, амидопирин, салицилаты, барбитураты, антибиотики и мно-гие другие вещества. Под влиянием лекарственных средств может развиваться как индуцирование (возрастание актив-ности), так и депрессия микросомальных ферментов (табл. 8).

Незначительное число лекарств (сульфаниламиды, кислота ацетилсалициловая и др.) может подвергаться немикросомальной биотрансформации. Происходит она, главным образом, в печени, однако может осуществляться в крови и других тканях. При пероральном применении лекарственных вещества, абсорбируясь в слизистой оболочке кишок, поступают сначала в портальную систему, а затем в систему кровообращения, т. е. они не могут миновать печень. Таким образом, еще до попадания в системное кровообращение лекарственные вещества могут метаболизироваться в печени. Этот процесс называется эффектом первого прохождения и снижает биологическую доступность лекарств.

Лекарства, которые подвергаются в организме интенсивному метаболизму, могут при первичном прохождении через печень в процессе всасывания в значительной мере подвергаться метаболической элиминации. Такой вид биотрансформации часто называют пресистемным метаболизмом. Величина такого превращения зависит от скорости тока крови в печени:

$$f = 1 - \frac{\text{общий клиренс препарата}}{\text{скорость печеночного кровотока}}$$

где f — часть принятой дозы, которая достигнет общего кровотока (A. Rowland, 1972). К препаратам, подвергающимся интенсивному пресистемному метаболизму при «первичном прохождении» через печень в процессе всасывания после приема внутрь, относятся: верапамил, кортизон, имипрамин, изадрин, ксикаин, метилтестостерон, метоклопрамид, кислота ацетилсалициловая, нитроглицерин, окспренолол, пентазоцин, пропранолол, салициламид, фенацетин, фторурацил, этмозин и др.

При высоких концентрациях препарата в печени может произойти насыщение печеночного транспорта и ферментных процессов; в результате при приеме лекарства в высокой дозе наблюдается резкое, непропорциональное увеличение его биодоступности. Это явление было продемонстрировано, например, для некоторых бета-адреноблокаторов — альпренолола (B. Ablad и соавт., 1972) и пропранолола (R. Shand, W. Rango, 1972).

Эффект первичного прохождения через печень был продемонстрирован в исследованиях, проведенных Л. Е. Холодовым и соавторами (1981) по биодоступности и фармакокинетики сиднокарба и фенкарولا. Согласно их данным, общий уровень меченого препарата в сумме с его радиоактивными метаболитами оказывается в 4—5 раз большим,

чем количество неизмененного препарата, проникшего после пресистемного метаболизма в общий кровоток.

В некоторых случаях при первичном прохождении через печень могут образовываться и активные метаболиты, например, при курсовом приеме дезипрамина в организме людей накапливается его активный метаболит — 2-оксидезипрамин, большая часть которого образуется при первичном прохождении через печень. Нередко интенсивность первичного метаболизма лекарства меняется в процессе фармакотерапии: например, при интермиттирующем приеме внутрь пропранолола увеличивается его биологическая доступность за счет уменьшения первичной элиминации в печени, в связи с чем необходимо уменьшение суточной дозы при длительном курсовом лечении препаратом. Наряду с окислительным пресистемным метаболизмом препараты, содержащие оксигруппы, первичные или вторичные аминогруппы, могут подвергаться пресистемному образованию глюкуроидов; такой процесс наблюдали, например, при изучении фармакокинетики пропранолола (W. Walle и соавт., 1979). Значительный эффект первичного прохождения был продемонстрирован для гормонального контрацептива этинилэстрадиола, характеризующегося низкой биодоступностью (не более 40 %).

Низкая биодоступность (35 %) при приеме внутрь этмозина также объясняется его интенсивной пресистемной элиминацией (В. К. Пиотровский и соавт., 1983).

Лекарственные средства, легко проходящие сквозь мембраны эпителия желудочно-кишечного тракта, всасываются со скоростью, ограниченной скоростью кровообращения в зоне всасывания. При заболеваниях, приводящих к снижению кровотока (из-за местных сосудистых явлений или уменьшения насосной функции сердца), наблюдается снижение скорости и степени всасывания таких лекарств. По этой же причине лекарства, тем или иным способом понижающие скорость кровотока, оказывают ингибирующее воздействие на всасывание других лекарственных веществ (А. Gibson, 1974). Лекарства, медленно проходящие через мембраны, всасываются со скоростью, ограниченной процессами переноса через мембрану, и их всасывание не зависит от кровотока.

Ряд лекарственных средств стимулируют процессы всасывания (А. В. Фролькис, В. А. Таболин, 1980). Так, при вторичном синдроме мальабсорбции дифрил (коронтин), анаболические стероиды (неробол), стимулируя процессы мембранного гидролиза в тонкой кишке, увеличивают активность всасывания; эуфиллин, фенобарбитал повышают

активность ферментов мембранного пищеварения. Адрено-миметики (эфедрин), бета-адреноблокаторы (анаприлин), эуфиллин, ДОКСА, пармидин (продектин), холинолитики (атропин), ганглиоблокаторы (бензогексоний) стимулируют всасывание моносахаридов в тонкой кишке.

Многие лекарства хорошо всасываются из прямой кишки, при этом определяются фармакокинетические параметры, близкие к наблюдаемым при пероральном приеме препаратов. Например, при перекрестном изучении всасывания метронидазола в таблетках и суппозиториях по 500 мг латентный период всасывания равнялся 0,19 и 0,46 ч, $t_{1/2}$ элиминации — 9,67 и 10,45 ч, площадь под фармакокинетической кривой 113,5 и 89,1 мкг/ч мл, 36-часовая экскреция с мочой — 9,7 и 8,7 %, биодоступность препарата при применении в виде суппозитория по сравнению с таблетками составила 86—87 % (W. Bergan, R. Arnold, 1980).

Процесс всасывания лекарств, введенных ректально, у детей очень непостоянен. С одной стороны, отсутствие переваривающих ферментов и щелочная среда способствуют всасыванию вещества из прямой кишки; к тому же, попав в геморроидальные вены, оно поступает преимущественно в нижнюю полую вену, минуя печень, т. е. меньше инактивируется в ней, чем после перорального приема. В связи с этим при введении лекарств через прямую кишку может быть создана более высокая концентрация их в крови и получен больший терапевтический эффект. Но, с другой стороны, интенсивность всасывания зависит от величины всасывающей поверхности и времени соприкосновения лекарства с ней. Поверхность же прямой кишки значительно меньше поверхности желудка и кишок. Время контакта со слизистой оболочкой тоже очень вариабельно. В связи с этим всасывание может происходить слабее, чем после перорального приема. Таким образом, поступление лекарств из прямой кишки в кровь очень непостоянно и по скорости, и по интенсивности.

Такое непостоянство процесса всасывания лекарств из прямой кишки может быть причиной его неэффективности и возникновения тяжелых осложнений, вплоть до интоксикации у отдельных детей после введения обычных доз препарата.

Ректальный способ является одним из рациональных способов введения лекарств больным старческого возраста. При этом способе достигается быстрый терапевтический эффект, исключается возможность инактивирования лекарства пищеварительными соками и печенью. Однако слабительные средства, введенные пожилым пациентам в форме суппозитория (особенно глицериновые свечи), дают ме-

нее выраженный
венными формами
Вопросы экскр

болитов не явля
следует указать
участвуют почки
ции, канальцевой
транспорта), пече
грудные железы,
легочные альвеол
кожа. Наиболее в
венных веществ л
материнским моло
зи с белками лек
из фильтрата, ско
ности почечной туб

Мы считаем це
новых вопросах,
веществ с желчью.

При прохожде
из них, как уже о
следней они либо
измененном виде п
портных систем э
и соавт., 1988). В
ты выводятся из о
ем ферментов или
тракта превращат
сорбироваться пла
где они повторяют
ний. Подобный цик
(или кишечно-печен

Так, ряд веществ
выводятся желчью
50—100 %; кромол
виде; морфин, левс
возрастает возмож
карственных веществ
эвакуации из желч
ко часов (по разли
что полярные соедин
др.) устойчивы к эн
водятся с фекалиям
паратов в желчь с
желчного пузыря. Г
цин, новобицин, р

нее выраженный эффект по сравнению с другими лекарственными формами (таблетки, ампулы).

Вопросы экскреции лекарственных веществ и их метаболитов не являются предметом настоящей работы, хотя следует указать, что в заключительном этапе элиминации участвуют почки (чаще всего, путем клубочковой фильтрации, канальцевой диффузии и активного канальцевого транспорта), печень (экскреция с желчью, затем с калом), грудные железы, желудочная секреция, слюнные железы, легочные альвеолы, слизистая оболочка кишок и гениталий, кожа. Наиболее важное значение имеет выделение лекарственных веществ либо их метаболитов с мочой, желчью и материнским молоком. Экскреция зависит от степени связи с белками лекарственных веществ, обратной диффузии из фильтрата, скорости гломерулярной фильтрации, активности почечной тубулярной реабсорбции.

Мы считаем целесообразным остановиться лишь на основных вопросах, связанных с выделением лекарственных веществ с желчью.

При прохождении лекарств в организме большинство из них, как уже отмечалось выше, попадает в печень. В последней они либо превращаются в метаболиты, либо в неизменном виде пассивно или с помощью активных транспортных систем экскретируются в желчь (В. К. Лепяхин и соавт., 1988). В дальнейшем лекарства или их метаболиты выводятся из организма с калом, но могут под влиянием ферментов или бактериальной флоры пищеварительного тракта превращаться в другие соединения и нередко реабсорбироваться плазмой крови и вновь попадать в печень, где они повторяют новый цикл метаболических превращений. Подобный цикл получил название энтерогепатической (или кишечечно-печеночной) циркуляции.

Так, ряд веществ (при молекулярной массе 500—600) выводятся желчью в кишки (рифампицин, стильбэстрол на 50—100 %; кромолин-натрий, строфантин в неизменном виде; морфин, левомецетин в виде конъюгатов). Особенно возрастает возможность выделения с желчью в кишки лекарственных веществ или их метаболитов при задержке их эвакуации из желчного пузыря вместе с желчью на несколько часов (по различным причинам). Следует подчеркнуть, что полярные соединения (фталазол, кромолин-натрий и др.) устойчивы к энтеробактериальному метаболизму и выводятся с фекалиями в неизменном виде. Попадание препаратов в желчь очень важно при лечении заболеваний желчного пузыря. Пенициллины, тетрациклины, эритромицин, новобиоцин, рифампицин обнаруживаются в желчи в

высоких концентрациях; сульфаниламиды и левомецетин проникают плохо.

Емкость печеночных экскреторных механизмов значительно меньше у новорожденных, чем у взрослых. У новорожденных, особенно в первые 7—10 дней жизни, в кишках очень активно функционирует фермент бета-глюкуронидаза, расщепляя глюкурониды и освобождая из них активные вещества, вновь приобретающие способность всасывания из кишок. Последнее особенно опасно для детей данных возрастных групп из-за возможной интоксикации.

Глава 3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При взаимодействии лекарств, их метаболитов и пищи в организме происходят сложные процессы. Суть их, однако, при любых условиях, в которых это взаимодействие реализуется, заключается в том, что различные по химической природе агенты (биологически близкие или чужеродные по отношению к организму человека) оказывают на него определенное биологическое влияние. Поэтому, рассматривая вопросы, связанные с взаимодействием лекарственных веществ и пищи, целесообразно хотя бы в принципиальном аспекте остановиться на сложившихся к настоящему времени основных представлениях о взаимодействии между собой при одновременном поступлении в организм различных чужеродных веществ (ксенобиотиков). Многие ведущие механизмы этих сложных и разнообразных явлений довольно подробно, хотя и далеко не исчерпывающе, можно представить на примере взаимодействия (при одновременном назначении двух или более препаратов больным) лекарственных средств.

Под взаимодействием понимают феномен изменения эффекта одного лекарственного вещества под влиянием другого при их совместном поступлении в организм (К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1984).

Назначая несколько лекарственных средств, врач, как правило, стремится увеличить эффективность фармакотерапии в результате воздействия на различные звенья этиологии и патогенеза заболевания, получить комплекс эффектов, складывающихся из особенностей свойств отдельных лекарств. Кроме того, сочетанное применение лекарственных средств направлено на повышение эффективности и

переносимости их по ср
кес, А. Г. Рудаков, 1984
Вместе с тем, анализ
показывает (М. Reide
еме не более 5 лекар
реакций не превышает
до 28 %; а 16—20— (в
то) — до 54 %. Особо э
жилом и старческом воз
Различают кооперат
действие.

Кооперативное вклю
зацию (один препарат в
вне другого); при этом
эффект комбинации бол
парата в отдельности; су
нации равен сумме эффе
ное — когда эффект комб
эффект одного из преп
эффектов каждого из них в
меваает взаимодействие,
меньше, чем эффект ка
Специфической разновид
сенситизация, при которой
форме снижает эффект др
Основные виды взаим
ческое, фармакокинетич
(В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, 1984).

1. Фармацевтическое в
жат физико-химические в
лекарственными средствам
дений в организм) приво
чинами его являются: н
средств и условия, ухудша
ляция коллоидных систем
ных соединений, расслоени
ления (уголь, глина адсор
средства).

Примеры химического
1980; К. М. Лакин, Ю. Ф. К
— нейтрализация эффек
— нейтрализация эффек
ми протектических эффек
контрикал);
— связывание м

переносимости их по сравнению с монотерапией (В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, 1984).

Вместе с тем, анализ современных литературных данных показывает (M. Reideborg, 1982), что при совместном приеме не более 5 лекарственных средств частота побочных реакций не превышает 4 %; от 5 до 10 — 10 %; 11—15 — до 28 %; а 16—20 — (в США это бывает достаточно часто) — до 54 %. Особо это следует учитывать в детском, пожилом и старческом возрасте.

Различают кооперативное и антагонистическое взаимодействие.

Кооперативное включает: потенцирование, или сенситизацию (один препарат в неактивной форме усиливает действие другого); при этом может отмечаться синергизм, когда эффект комбинации больше суммы эффектов каждого препарата в отдельности; суммирование, когда эффект комбинации равен сумме эффектов ингредиентов смеси; аддитивное — когда эффект комбинации больше, чем максимальный эффект одного из препаратов, но меньше, чем сумма эффектов каждого из них в отдельности. Антагонизм подразумевает взаимодействие, при котором эффект комбинаций меньше, чем эффект каждого препарата в отдельности. Специфической разновидностью антагонизма является десенситизация, при которой одно из соединений в неактивной форме снижает эффект другого.

Основные виды взаимодействия лекарств: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое (В. Г. Кукес, А. Г. Рудаков, 1984; К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1984).

1. Фармацевтическое взаимодействие (в основе его лежат физико-химические или химические реакции между лекарственными средствами при их комбинированном введении в организм) приводит к инаktivации лекарств. Причинами его являются: нерастворимость лекарственных средств и условия, ухудшающие их растворимость; коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений, расслоение эмульсий; адсорбционные явления (уголь, глина адсорбируют другие лекарственные средства).

Примеры химического взаимодействия (И. С. Чекман, 1980; К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1984):

- нейтрализация эффекта гепарина протаминами;
- нейтрализация эффекта фибринолизина ингибиторами протеолитических ферментов (пантриптин, трасилол, контрикал);
- связывание многих металлов ЭДТА;

— комбинация аминогликозидных антибиотиков и пенициллинов в одном шприце (метициллин инактивируется в растворе канамицином, а гентамицин — бензилпенициллином и ампициллином; пенициллин инактивируется в растворе тетрациклином и гидрокортизоном; пенициллин инактивируется витаминами В и С, если их добавляют в раствор для внутривенного введения);

— слабокислые растворы глюкозы могут уменьшать активность канамицина и пенициллина;

— тетрациклин и левомицетин инактивируются в растворе, содержащем лактаты.

2. Фармакокинетические взаимодействия включают в себя ряд типов, которые наблюдаются на всех этапах фармакокинетики (при введении, всасывании, распределении, метаболизме и выведении лекарственных средств).

Взаимодействие лекарств возможно на этапе их всасывания; например, препараты, содержащие двухвалентные металлы, могут тормозить всасывание тетрациклинов из пищеварительного тракта; сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства способствуют замедлению или ускорению всасывания препарата с места инъекции.

Взаимодействие лекарственных средств между собой и с пищей в пищеварительном тракте в ряде случаев приводит к изменению скорости и полноты всасывания и реализуется вследствие следующих причин: изменения биодоступности (жидкий парафин затрудняет всасывание витаминов и вяжущих средств); изменения адсорбции (уголь, каолин адсорбируют другие лекарственные препараты); изменения всасывания в связи с нарушением моторики пищеварительного тракта (пенициллины, эритромицин нарушают всасывание при нарушении эвакуаторной функции желудка); изменения растворимости; изменения кишечной флоры (антибиотики, витамины); наличия или изменения химического сродства к определенным веществам (образование комплексов ионов кальция, магния с тетрациклинами). Взаимодействие лекарственных веществ в пищеварительном тракте возможно после их приема или в процессе всасывания. Всасывание аминазина снижается, если одновременно назначать антацидные средства. Сульфат железа, салицилат висмута нарушают всасывание тетрациклина, окситетрациклина, рондомицина, вибрамицина и некоторых других антибиотиков. Препараты, содержащие алюминий, магний (альмагель, амфогель, дигель и др.), тормозят всасывание и скорость наступления эффекта при назначении одновременно с ними сердечных гликозидов и др. Поэтому при необходимости применения обоих препаратов оправда-

но их назначение с интервалом 2-3 часа. Пациенты, которым назначены адсорбенты, должны принимать их с интервалом 2-3 часа.

Антибиотики, принимаемые одновременно с микрофлорой кишечника, в результате чего снижается эффект антибиотического действия (непрямое действие). И ряд других снижают эффект в пищеварительном тракте. Изониазид и рифампицин снижают всасывание пенициллина. Объем всасывания пенициллина может быть уменьшен функцией желудка. Алкоголь, который препятствует всасыванию, может привести к гемолиту, вследствие избыточного всасывания.

Взаимодействие лекарственных средств между собой и с пищей в пищеварительном тракте в ряде случаев приводит к изменению скорости и полноты всасывания и реализуется вследствие следующих причин: изменения биодоступности (жидкий парафин затрудняет всасывание витаминов и вяжущих средств); изменения адсорбции (уголь, каолин адсорбируют другие лекарственные препараты); изменения всасывания в связи с нарушением моторики пищеварительного тракта (пенициллины, эритромицин нарушают всасывание при нарушении эвакуаторной функции желудка); изменения растворимости; изменения кишечной флоры (антибиотики, витамины); наличия или изменения химического сродства к определенным веществам (образование комплексов ионов кальция, магния с тетрациклинами). Взаимодействие лекарственных веществ в пищеварительном тракте возможно после их приема или в процессе всасывания. Всасывание аминазина снижается, если одновременно назначать антацидные средства. Сульфат железа, салицилат висмута нарушают всасывание тетрациклина, окситетрациклина, рондомицина, вибрамицина и некоторых других антибиотиков. Препараты, содержащие алюминий, магний (альмагель, амфогель, дигель и др.), тормозят всасывание и скорость наступления эффекта при назначении одновременно с ними сердечных гликозидов и др. Поэтому при необходимости применения обоих препаратов оправда-

— повышение концентрации в плазме крови и тканях

— увеличение скорости всасывания

— снижение концентрации лекарственного средства

— повышение фармакологического эффекта при использовании 80 % связываемых веществ

Описаны конкурентные взаимодействия пенициллина с пироксидом, снижающие его эффективность. Гематический эффект ГЭБ под влиянием пироксидов, бутидиона, усиливает действие, влияя на коагулянтные свойства плазмы в свою очередь.

но их назначение с интервалом 5—6 ч. По тем же причинам пациенты, которым назначены антациды или антидиарейные адсорбенты, должны принимать их за 1—2 ч до других средств.

Антибиотики, принимаемые внутрь, могут тормозить биосинтез микрофлорой ряда витаминов, в том числе витамина К, в результате чего возможно повышение терапевтического эффекта антикоагулянтов и одновременно их токсичности (непрямое действие). Эритромицин, тетрациклины и ряд других снижают инактивацию сердечных гликозидов в пищеварительном тракте. ПАСК уменьшает всасывание изониазида и рифампицина, неомицин тормозит адсорбцию вводимых перорально полусинтетических пенициллинов. Объем всасывания пенициллинов, эритромицина из желудка может быть уменьшен при нарушении эвакуаторной функции желудка. Аллопуринол блокирует ферментную систему, которая препятствует всасыванию железа, что может привести к гемосидерозу (перенасыщение железом) вследствие избыточного всасывания металла.

Взаимодействие лекарств при их распределении и поглощении тканями организма зависит от ряда причин (состояния гемодинамики, пути введения, скорости перфузии на единицу массы данного организма, реологических свойств крови, степени и скорости связывания с белками крови), в результате чего возникают следующие изменения:

- повышение концентрации лекарственных средств в плазме крови и тканях;
- увеличение скорости элиминации;
- снижение концентрации общего (связанного и несвязанного) лекарственного средства в плазме крови;
- повышение фармакологического эффекта, как терапевтического, так и токсического (имеет практическое значение при использовании средств, которые более чем на 80 % связываются с белками; например, дигитоксин).

Описаны конкурентные взаимоотношения препаратов в процессе связывания их белками крови и тканей (например, пенициллин снижает степень связывания белками крови пироксина, кортикостероидов и др.). Ряд лекарственных средств может вызывать изменения проницаемости гистогематических барьеров (отмечено повышение проницаемости ГЭБ под влиянием гиалуронидазы). НПВЛС (салицилаты, бутадиион) усиливают эффект антикоагулянтов непрямого действия, вплоть до геморрагий, вытесняя антикоагулянты из связи с альбуминами. Непрямые антикоагулянты в свою очередь подобным образом вытесняют антидиабетические пероральные препараты.

Взаимодействие лекарственных средств при их метаболизме в печени зависит от ряда причин (индукции, ингибции микросомальных ферментов печени) и проявляется в виде следующих эффектов: изменения под влиянием одного из лекарственных средств скорости метаболизма другого, изменения его концентрации в крови, возможного повышения риска токсического действия либо ослабления фармакотерапевтического эффекта. Биотрансформация лекарственных веществ при их комбинированном применении изменяется в печени, крови, почках и других органах.

Так, например, алкоголь — индуктор метаболизирующих ферментов — ослабляет эффективность лекарственных средств у больных сахарным диабетом. При хроническом же алкоголизме с тяжелыми нарушениями функции печени, наоборот, снижается биотрансформация лекарственных веществ и их эффективность может резко возрастать. Особое внимание следует уделить сочетанию алкоголь + лекарственные средства, угнетающие ЦНС (может привести к выраженной токсичности последних). Витамин В₆ и поливитамины, содержащие его, снижают эффект леводопы у больных паркинсонизмом. При комбинации рифампицина и оральных гормональных контрацептивов снижается эффективность последних. Тот же рифампицин усиливает метаболизм глюкокортикоидов, снижая их фармакологическую активность. Глюкокортикоиды, в свою очередь, ускоряют биотрансформацию сульфаниламидов, ПАСКа, ГИНКа. Таким образом, угнетение метаболизма ведет к накоплению лекарства и увеличению продолжительности его эффекта. Циметидин резко снижает выделение и усиливает действие и токсичность диазепамов. Антикоагулянты (кумарины) тормозят метаболизм и увеличивают сахаропонижающую активность и токсичность противодиабетических синтетических средств. Биотрансформация сульфаниламидов (ацетилирование) угнетается кокаином, пенициллином, в результате чего потенцируется действие сочетания сульфаниламиды + пенициллины. Апрессин не следует комбинировать с изониазидом, так как биотрансформация осуществляется сходными путями (ацетилированием с участием N-ацетилтрансферазы). При этом возможно также двухфазное действие. Так, однократное назначение хлортетрациклина, бутадiona и глутатимида удлиняет снотворный эффект гексобарбитала. Длительное их введение, наоборот, ведет к укорочению его длительности вследствие активации ферментов превращения гексобарбитала. Перечень индукторов и ингибиторов метаболизма лекарственных средств представлен в табл. 8.

Взаимодействие
ма вследствие из
ции и функциона
ляции, изменени
фротоксичности

Большинство
ками в неизмене
таболитов. В ме
ственных вещес
введение ЛС, у
средства — диа
карбонат), може
кислых соедине
тотрексата). Кон
экскрецию други
нетают выделени
сочетании хинид
личения концен
клиренса хинид

Таким образ
лекарственных
кинетической ф
или биодоступн
во активного ве
цептору. Если ж
при их комбин
нарушением ко
что механизм
ческим.

3. Фармако
счете, зависит
лекарственного
рецепторы в ор
Причинами его
а) взаимодей
рецептор межд
антагонисты);
б) взаимодей
— нарушен
деления, тран
связывания ме
препарата (на
— нарушен
диатора с его
аллостерическ
+ ингибиторы

Взаимодействие лекарств при их выведении из организма вследствие изменения степени растворимости, ионизации и функционального состояния почек приводит к кумуляции, изменению фармакотерапевтического эффекта, нефротоксичности.

Большинство лекарственных веществ выделяются почками в неизмененном виде или в виде водорастворимых метаболитов. В механизме канальцевой реабсорбции лекарственных веществ имеет значение рН мочи. Совместное введение ЛС, увеличивающих рН мочи (диуретические средства — диакарб, системные антациды — натрия гидрокарбонат), может способствовать повышенному выведению кислых соединений (сульфаниламидов, фенobarбитала, метотрексата). Конкуренция за системы экскреции угнетает экскрецию других лекарственных веществ (салицилаты угнетают выделение пробенецида). Токсическое действие при сочетании хинидин+дигоксин развивается вследствие увеличения концентрации дигоксина за счет снижения его клиренса **хинидином**.

Таким образом, общей особенностью взаимодействия лекарственных средств в фармацевтической или фармакокинетической фазе является изменение их биопригодности или биодоступности, вследствие чего изменяется количество активного вещества, попадающего к специфическому рецептору. Если же изменение эффекта лекарственных средств при их комбинированном применении не сопровождается нарушением концентрации в крови, то наиболее вероятно, что механизм взаимодействия является фармакодинамическим.

3. Фармакодинамическое взаимодействие, в конечном счете, зависит от одно- или разнонаправленного влияния лекарственного препарата на одни и те же или различные рецепторы в органах, тканях, различные функции организма. Причинами его являются:

а) взаимодействие на уровне рецептора (конкуренция за рецептор между лекарственными средствами — агонисты и антагонисты);

б) взаимодействие на уровне медиатора:

— нарушение одним лекарственным средством распределения, транспорта, метаболических превращения или связывания медиаторов, участвующих в действии другого препарата (например, резерпин+ИМАО);

— нарушение одним препаратом взаимодействия медиатора с его специфическим рецептором конкурентным, аллостерическим или другим путем (например, атропин+ингибиторы холинэстеразы);

— блокада последовательности этапов биологического процесса медиации на разных уровнях (например, клонидин+ганглиоблокаторы+октадин);

в) изменение чувствительности рецепторов:

— одно лекарственное средство может изменять функцию клеток или органов за счет прямого влияния на клетки-мишени другого препарата (например, повышение чувствительности миокарда к адреналину во время фторотанового наркоза; повышение чувствительности миокарда к сердечным гликозидам при истощении запасов калия диуретиками; глюкокортикоиды повышают чувствительность рецепторов к катехоламинам, чем объясняется их совместное применение при шоке);

— влияние на клетки-мишени, опосредуемое через клетки-мишени на другой препарат (например, усиление брадикардии при совместном применении сердечных гликозидов с резерпином или бета-адреноблокаторами; антагонизм атропина по отношению к препаратам, вызывающим брадикардию);

г) взаимодействие на разных уровнях регуляции (физиологическое взаимодействие) при независимом друг от друга влиянии лекарственных средств на различные органы и ткани, образующие часть одной физиологической системы (например, сердечные гликозиды+вазодилаторы+диуретики у лиц с хронической недостаточностью кровообращения).

Таким образом, взаимодействие лекарственных средств многообразно по механизму и локализации действия, по клиническим проявлениям, как положительным, так и отрицательным. В сокращенном варианте виды взаимодействия лекарств представлены в табл. 9.

Представленные в настоящей главе данные, естественно, не могут быть полностью использованы для понимания процессов взаимодействия лекарственных веществ и пищи. Однако они позволяют более или менее четко представить различные уровни организма, на которых может осуществляться этот процесс, его возможные последствия как для реализации фармакологического и фармакотерапевтического эффекта, так и в направлении развития осложнений фармакотерапии, побочных явлений. Естественно, что взаимодействие лекарства и пищи имеет свою специфику, которая определяется множеством параметров, характеризующих не только лекарство, систему пищеварения и ее органы, непосредственно участвующие на всех этапах взаимодействия, но и саму пищу. Обо всем этом пойдет речь в следующих главах.

Таблица 9. Виды взаимодействия
(по Ю. Б. Белоусову и соавт.)

Виды

Фармацевтиче-
ское

Фармакокине-
тическое

Фармакодинами-
ческое

Физико-химическое
между лекарственными
веществами

Взаимодействие
между лекарственными
веществами при
их совместном
распределении
в организме;

взаимодействие
при их
лечении;

взаимодействие
при их
организме;

Взаимодействие
уровней
курения
между ЛС
и антагонизм

взаимодействие
ЛС на
уровне
изменения

ности
рецепторов
взаимодействие
взаимодействие
разных
уровней
взаимодействие

Глава 4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
ВЕЩЕСТВ С ПИЩЕЙ

Оптимальный терапевтический эффект зависит от многих факторов: времени приема, дозы, состояния больного, приема алкоголя, кофе, чая, курения и т.д.

Т а б л и ц а 9. Виды взаимодействия лекарственных средств
(по Ю. Б. Белоусову и соавт., 1987)

Виды	Механизмы	Сущность
Фармацевтическое	Физико-химические или химические реакции между ЛС при их сочетании (комбинации)	Изменение биопригодности или биодоступности, вследствие чего изменяется количество активного вещества, попадающего к специфическому рецептору, и соответствующий терапевтический эффект
Фармакокинетическое	Взаимодействие ЛС между собой и с пищей при всасывании; взаимодействие ЛС при их распределении и поглощении тканями организма; взаимодействие ЛС при их метаболизме в печени;	
Фармакодинамическое	взаимодействие ЛС при их выведении из организма Взаимодействие ЛС на уровне рецептора (конкуренция за рецептор между ЛС — агонисты и антагонисты); взаимодействие между ЛС на уровне медиатора; изменение чувствительности рецепторов при взаимодействии ЛС; взаимодействие ЛС на разных уровнях регуляции (физиологическое взаимодействие)	Изменение терапевтического эффекта ЛС, как правило, не связанное с нарушением их концентрации в крови

Глава 4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ПИЩЕЙ

Оптимальный терапевтический эффект лекарственных средств зависит от многих факторов: обоснованного назначения, времени приема лекарства, характера питания, состояния больного, наличия у него пристрастия к курению, алкоголю, кофе; сохранения нормальной функции печени, почек и многих других.

Среди этих факторов пища является одним из основных. Пища может оказывать влияние на фармакокинетику, изменять активность лекарственного препарата, а также усиливать или ослаблять его токсические свойства. Прием лекарственных препаратов без учета времени приема пищи может привести к возникновению различных отрицательных реакций, к снижению или отсутствию лечебного эффекта. В настоящее время имеется достаточно данных о взаимодействии лекарственных препаратов и пищи с теоретическим обоснованием и экспериментальным подтверждением рационального приема некоторых лекарственных препаратов с учетом времени приема пищи. Поэтому ряд рекомендаций о приеме лекарственных препаратов с учетом времени приема пищи сейчас пересмотрен и практические врачи должны знать об их новейших рекомендациях.

Пища содержит разнообразные активные в химическом и фармакологическом отношении вещества, которые могут оказывать существенное влияние на всасывание лекарств из пищеварительного тракта в кровь и метаболизм, изменяя их фармакотерапевтический эффект. Кроме того, основные составные части пищи вступают во взаимодействие с лекарствами, принятыми внутрь. В результате может нарушаться всасывание лекарственных веществ, последние не попадают в кровь и не дают нужного лечебного эффекта.

Взаимодействие лекарственных веществ при пероральном приеме с различными ингредиентами пищи может оказывать разнообразное и весьма существенное влияние не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение осложнений фармакотерапии (И. С. Чекман, 1980; G. Debry, 1984). Кроме того, длительный прием лекарств (например, пожилыми людьми, при хронических заболеваниях) может вызывать нарушения пищеварения, аппетита и таким образом влиять на рацион питания, приводить к алиментарным расстройствам (М. Ф. Нестерин, В. А. Конышев, 1980; А. И. Тенцова и соавт., 1983; Л. П. Купраш, В. И. Джемайло, 1987; G. Debry, 1984; W. Kruse, 1985; A. Sullivan, Ph. Gruen, 1985). Сложность изучения происходящих при этом процессов пока затрудняет интенсивное развитие данного направления в клинической фармакологии. Однако накопленные отечественными и зарубежными исследователями факты и их обсуждение, обобщение позволяют уже в настоящее время обратить внимание практических врачей на значимость этой проблемы.

Таким образом, проблема взаимодействия лекарств и пищи, так называемые лекарственно-пищевые взаимодействия (ЛПВ), имеет важное значение для эффективности и безо-

Снижение

Повышение

Замедление

Без изменений

Примечание. Здесь и далее «снижение» всасывания и «замедление» всасывания — это результат взаимодействия с пищей. Подходы к определению замедления являются результатом суммарным итогам элиминации при определении всасывания. Можно также сказать, что «снижение» — кол-

опасности фармакотерапии более 150 таких ЛПВ

При тщательном обзоре работ по элиминации, 1978; А. А. В. А. Конышев, 1980; Жимутдинов, П. С. Конышев, 1985; В. П. Жердеев, 1987; В. Петков, 1987; G. Debry, 1984; W. Kruse, 1985; K. Anderson, 1988, и др. аспекты: влияние пищи на процесс всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, влияющие фармакологически активные вещества в ор-

ВЛИЯНИЕ ПИЩИ И БИОДОСТУПНОСТИ
Прием пищи в зависимости от времени приема

Таблица 10. Влияние пищи на всасывание лекарственных веществ

Всасывание	Лекарственные препараты
Снижение	Ацетилсалициловая кислота, бензилпенициллин, изониазид, леводопа, рифампицин, тетрациклины, цефалексин
Повышение	Анаприлин, апрессин, дихлотиазид, карбамазепин, метопролол, нитрофурантоин, спиронолактон, хлорохин
Замедление	Дигоксин, изосорбида динитрат, парацетамол, сульфазин, фенobarбитал, фенацетин, фуросемид, эритромицин
Без изменений	Метронидазол, нитразепам, оксазепам, преднизолон, теофиллин, феноксиметилпенициллин, хлорпропамид

Примечание. Здесь и далее в тексте следует различать термины «замедление» и «снижение» всасывания вследствие различных методических подходов к определению указанных параметров фармакокинетики. Замедление является результирующей оценкой процессов всасывания по суммарным итогам элиминации препарата, а снижение — это результат определения всасывания по оценке биодоступности лекарственного средства. Можно также сказать, что замедление — это временная характеристика, а снижение — количественная.

пасности фармакотерапии. К настоящему времени известно более 150 таких ЛПВ (D. Roe, 1985).

При тщательном анализе основных фундаментальных обзорных работ по этой проблеме (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1978; А. А. Покровский, 1979; М. Ф. Нестерин, В. А. Конышев, 1980; А. И. Тенцова и соавт., 1983; К. Н. Наджимутдинов, П. С. Кац, 1985; Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985; В. П. Жердев и соавт., 1987; И. С. Чекман и соавт., 1987; В. Петков, 1974; G. Czok, 1980; J. Kublmann, 1980; G. Debry, 1984; W. Kruse, 1985; J. Saulnier, M. Talbert, 1986; K. Anderson, 1988, и др.) можно выделить три ее основных аспекта: влияние пищи на всасывание и биодоступность лекарственных веществ, влияние лекарственных веществ на процесс всасывания пищевых веществ в пищеварительном тракте, влияние пищи и содержащихся в ней фармакологически активных веществ на метаболизм лекарственных веществ в организме.

ВЛИЯНИЕ ПИЩИ НА ВСАСЫВАНИЕ И БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Прием пищи в подавляющем проценте случаев оказывает влияние на всасываемость лекарственных веществ из пищеварительного тракта (табл. 10). Механизмы подобного

Таблица 11. Физиологическое взаимодействие лекарств и пищи

Механизм	Физиологические функции	
	Скорость опорожнения желудка	Кишечная перистальтика
Действие пищи на физиологические функции	Уменьшение при приеме твердой, горячей пищи, кислых растворов с высокой осмолярностью. Увеличение при приеме большого количества жидкости	Усиление
Возможное действие на всасывание лекарственных веществ	Всасывание может быть увеличено благодаря растворению в желудке. Всасывание увеличивается при приеме большого количества жидкости	Ускоренное растворение и уменьшение рассеивания способствуют всасыванию. Сокращение времени прохождения уменьшает всасывание

взаимодействия разнообразны: это и химические реакции, включающие хелатообразование, физико-химические, в том числе абсорбция лекарств на поверхности пищевых продуктов (G. Debruy, 1984; R. Royer и соавт., 1984).

Среди возможных механизмов всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта М. Ogme (1984) выделяет пассивный транспорт (большинство лекарственных средств), активный транспорт (аминокислоты, пенициллин, метилдофа, леводопа, 5-фторурацил), фильтрацию через поры (низкомолекулярные соединения) и пиноцитоз (макромолекулы). К факторам, влияющим на всасывание лекарственных средств в пищеварительном тракте, относят индивидуальные особенности лекарственных средств и лекарственных форм (распадаемость, время растворения, наличие вспомогательных веществ в прописи лекарственных форм, стабильность лекарственных средств в пищеварительном тракте), индивидуальные характеристики больных (рН среды желудка и кишок, время нахождения лекарственных средств в различных отделах пищеварительного тракта, площадь поверхности последнего, наличие заболеваний пищеварительного тракта, кровоснабжение стенок кишок), взаимодействие с пищей, другими лекарственными средствами и ионами в пищеварительном тракте, а также возможный метаболизм лекарственных средств под действием бактериальной микрофлоры кишок, при прохождении

(по R. Tootharer, P. Welling, 1980, в модификации)

пищеварительного тракта			
Внутренний ток крови	Желчная секреция	Кислотная секреция	Секреция энзимов
Усиление	Усиление	Усиление	Усиление
Абсорбция увеличивается при ускорении тока крови	Увеличение всасывания при быстром растворении и его уменьшение при образовании нерастворимых комплексов	Увеличение всасывания основных лекарств и снижение всасывания кислото-чувствительных и кислотонестойчивых лекарств	Всасывание увеличивается или уменьшается в зависимости от характера лекарств

через кишечную стенку и в процессе энтерогепатической циркуляции. При этом на развитие фармакологического эффекта на этапе всасывания могут влиять также такие факторы, как степень наполнения желудка, способность лекарственных веществ к комплексо-, хелато- и ионообразованию, влияние объема, состава и вязкости секретин, степень взаимодействия с активным транспортом, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта, повреждающее действие препарата и пищевых продуктов на слизистую оболочку, влияние на микрофлору, участвующую в метаболизме препарата (А. П. Виктор и соавт., 1986). Как правило, они взаимосвязаны, зависят от индивидуальных и возрастных особенностей пациента, специфики течения патологического процесса.

Прием пищи, оказывающий соответствующее физиологическое действие на пищеварительный тракт, может оказывать некоторое влияние на фармакокинетику принимаемых лекарственных средств (табл. 11). В фундаментальном обзоре J. Saulnier и M. Talbert (1986) указывают, что пища может видоизменять фармакокинетические параметры медикаментов — растворимость, всасывание, метаболизм, выведение. Изменения всасывания лекарственного препарата под влиянием пищи могут быть связаны с вариациями желудочной секреции и рН желудочного содержимого, а также с разным временем нахождения пищи в желудке. Все

Таблица 11. Физиологическое взаимодействие лекарств и пищи

Механизм	Физиологические функции	
	Скорость опорожнения желудка	Кишечная перистальтика
Действие пищи на физиологические функции	Уменьшение при приеме твердой, горячей пищи, кислых растворов с высокой осмолярностью. Увеличение при приеме большого количества жидкости	Усиление
Возможное действие на всасывание лекарственных веществ	Всасывание может быть увеличено благодаря растворению в желудке. Всасывание увеличивается при приеме большого количества жидкости	Ускоренное растворение и уменьшение рассеивания способствуют всасыванию. Сокращение времени прохождения уменьшает всасывание

взаимодействия разнообразны: это и химические реакции, включающие хелатообразование, физико-химические, в том числе абсорбция лекарств на поверхности пищевых продуктов (G. Debruy, 1984; R. Royer и соавт., 1984).

Среди возможных механизмов всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта М. Огте (1984) выделяет пассивный транспорт (большинство лекарственных средств), активный транспорт (аминокислоты, пенициллин, метилдофа, леводопа, 5-фторурацил), фильтрацию через поры (низкомолекулярные соединения) и пиноцитоз (макромолекулы). К факторам, влияющим на всасывание лекарственных средств в пищеварительном тракте, относят индивидуальные особенности лекарственных средств и лекарственных форм (распадаемость, время растворения, наличие вспомогательных веществ в прописи лекарственных форм, стабильность лекарственных средств в пищеварительном тракте), индивидуальные характеристики больных (рН среды желудка и кишок, время нахождения лекарственных средств в различных отделах пищеварительного тракта, площадь поверхности последнего, наличие заболеваний пищеварительного тракта, кровоснабжение стенок кишок), взаимодействие с пищей, другими лекарственными средствами и ионами в пищеварительном тракте, а также возможный метаболизм лекарственных средств под действием бактериальной микрофлоры кишок, при прохождении

(по R. Toothart)

пищеварительный

Внутренний ток крови

Усиление

Абсорбция

увеличивается

при ускорении тока крови

ви

через кишечную циркуляции. Пр эффекта на эта факторы, как ст лекарственных ве ванию, влияние степень взаимо даемость слизи повреждающее на слизистую оболочку в метаболиз 1986). Как прави видуальных и во фики течения пат Прием пищи, с гическое действие зывать некоторые моих лекарственных обзор J. Saulpiet может видоизменять дикаментов — раств ведение. Изменения под влиянием пище лудочной секре же с разными

(по R. Tootharer, P. Welling, 1980, в модификации)

пищеварительного тракта			
Внутренний ток крови	Желчная секреция	Кислотная секреция	Секреция энзимов
Усиление	Усиление	Усиление	Усиление
Абсорбция увеличивается при ускорении тока крови	Увеличение всасывания при быстром растворении и его уменьшение при образовании нерастворимых комплексов	Увеличение всасывания основных лекарств и снижение всасывания кислото-чувствительных и кислотонестойчивых лекарств	Всасывание увеличивается или уменьшается в зависимости от характера лекарств

через кишечную стенку и в процессе энтерогепатической циркуляции. При этом на развитие фармакологического эффекта на этапе всасывания могут влиять также такие факторы, как степень наполнения желудка, способность лекарственных веществ к комплексо-, хелато- и ионообразованию, влияние объема, состава и вязкости секретиннов, степень взаимодействия с активным транспортом, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта, повреждающее действие препарата и пищевых продуктов на слизистую оболочку, влияние на микрофлору, участвующую в метаболизме препарата (А. П. Викторов и соавт., 1986). Как правило, они взаимосвязаны, зависят от индивидуальных и возрастных особенностей пациента, специфики течения патологического процесса.

Прием пищи, оказывающий соответствующее физиологическое действие на пищеварительный тракт, может оказывать некоторое влияние на фармакокинетику принимаемых лекарственных средств (табл. 11). В фундаментальном обзоре J. Saulnier и M. Talbert (1986) указывают, что пища может видоизменять фармакокинетические параметры медикаментов — растворимость, всасывание, метаболизм, выведение. Изменения всасывания лекарственного препарата под влиянием пищи могут быть связаны с вариациями желудочной секреции и рН желудочного содержимого, а также с разным временем нахождения пищи в желудке. Все

эти факторы увеличивают или уменьшают интенсивность всасывания лекарства слизистой оболочкой кишок. Под влиянием пищи существенно меняется рН желудочного содержимого. В частности, утром натощак желудок содержит небольшое количество жидкости с очень низким рН (1,7—1,9). Прием пищи вызывает повышение рН в 3 раза и более в зависимости от вида пищи. В процессе приема пищи действующее начало некоторых лекарств в кислой среде желудка может разрушаться. Однако в настоящее время такое явление практически маловероятно, так как действующее начало многих лекарств, выпускаемых в галеновых формах, заключается в предохранительные кислотоустойчивые оболочки. Иногда увеличение рН желудочного содержимого во время приема пищи способствует разрушению предохранительной оболочки. Поэтому прием лекарств, выпускаемых даже в форме кислотоустойчивых таблеток, рекомендуется натощак или перед едой.

Как известно, эвакуация пищи начинается с формирования пищевого комка, который в виде кашицеобразной массы находится в желудке от 1 до 4 ч после приема пищи. Лекарства входят в состав пищевого комка. Таким образом, поступление лекарства замедляется, если его принимать во время еды; лекарство, принятое натощак, уже через 10—13 мин может достигнуть кишок. Прием лекарства во время еды удлиняет пребывание действующего начала препарата в желудке с благоприятными или неблагоприятными последствиями для его всасывания (J. Saulnier, M. Talbert, 1986).

Неблагоприятные последствия, связанные с увеличением скорости опорожнения желудка. В результате уменьшения интенсивности всасывания некоторые лекарства образуют комплексы или хелаты между тетрациклинами и двух- или трехвалентными катионами кальция, содержащимися в молоке или молочных продуктах, что способствует замедлению всасывания всех тетрациклинов. В образовании нерастворимых комплексов с лекарствами принимают участие и другие содержащиеся в пище катионы: магний, алюминий, железо.

Возможны взаимодействия между дифосфонатами (этифронат натрия) и кальцием; бета-адреноблокатором атенололом и кальцием; линкомицином или клиндамицином и цикломатом натрия; солями железа и кальция, магнием или фосфатами; парацетамолом и пектинами; кальцием, магнием и фитатами.

Часть лекарств всасывается путем активного транспорта с помощью транспортных систем клеточных мембран.

Таким путем всасываются препараты аминокислот, дигиталиса, железа, рибофлавина, аскорбиновая кислота. Механизм активного транспорта зависит от энергоресурсов организма. Если пища содержит элементы, также всасываемые путем активного транспорта, то создается возможность конкуренции между элементами пищи и действующим началом лекарства за один транспортный механизм. Так, конкуренция возникает между аминокислотами пищи и лекарствами со сходной химической структурой (леводопа, альфа-метилдофа, 5-фторурацил). Эти лекарства предпочтительнее принимать в часы, не связанные с приемом пищи, чтобы избежать образования пищевого комка и задержки активного транспорта.

Иногда действующее начало лекарственного средства подвергается в желудке преждевременной трансформации под влиянием ферментов слизистой оболочки желудка (леводопа трансформируется в дофамин, фосфестрол — в эстрогены). Эти лекарства должны как можно меньше находиться в желудке, поэтому их назначают преимущественно в интервалы между приемами пищи.

Благоприятные последствия, связанные с увеличением времени опорожнения желудка. Прием пищи одновременно с лекарством может способствовать увеличению скорости его всасывания, особенно в тех случаях, когда растворимость препарата повышается во время длительного пребывания в желудке. Лекарственные вещества с большой молекулярной массой (гризеофульвин, нитрофурантоин, спиронолактон) усиленно всасываются во время приема пищи, так как улучшается их растворимость вследствие перемешивания в пищевом комке и наличия желудочного сока, смачивающего равномерно все частицы. Жирорастворимые вещества (сульфаниламиды, гризеофульвин, фенитоин, карбамазепин, кетоконазол и др.) быстро всасываются, особенно если пища содержит жир и др.

Интенсивность всасывания во время приема пищи увеличивается также тогда, когда вещества (рибофлавин, гидрохлортиазид) всасываются в зоне, близкой к кишкам. Фрагментация пищевого комка вызывает медленное прохождение действующего начала к местам всасывания. Интенсификация кишечной перистальтики улучшает контакт между действующим началом лекарства и местами всасывания. Опорожнение желудка замедляет ряд факторов: горячая пища; кислая пища, которая должна нейтрализоваться щелочной секрецией поджелудочной железы; густая или вязкая пища; пища, содержащая избыток соли или сахара; жирная пища.

Прием пищи вызывает секрецию муцина, стимулирует секрецию поджелудочной железы и ее холецистокининов. Последние обуславливают отток желчи, особенно сильный при поступлении в пищеварительный тракт пищи, богатой жирами и белками. Желчные соли благоприятствуют растворению жирорастворимых молекул. Обратный ток желчи могут вызывать некоторые лекарства (аминогликозиды), при этом их всасываемость при приеме внутрь равна нулю.

Резорбцию многих лекарственных веществ из пищеварительного тракта могут задерживать следующие ингредиенты пищи: сахара, аминокислоты, жирные кислоты, глицерин, стерины, фитостерины, ионы металлов и др. В связи с этим снижается скорость всасывания барбитуратов, изониазида и других препаратов из группы ГИНК, пенициллинов, рифампицина, салицилатов, сердечных гликозидов (дигоксина, дигитоксина), сульфаниламидов, тетрациклинов, фуросемида, цитостатиков (хлорбутина); в то же время возрастает всасывание амитриптилина, анаприлина, гризеофульвина, дифенина, карбамазепина, неодикумарина, синкумара. Помимо разнообразных химических взаимодействий с лекарственными веществами пища может адсорбировать их, покрывать слизью, затрудняя таким образом всасывание в кровь. В связи с этим широко распространена рекомендация принимать многие лекарственные средства до еды (натощак) за 30—60 мин, в максимально измельченном виде, запивая 50—100 мл воды (А. Н. Кудрин, 1983).

Выявить какие-то закономерности между приемом стандартных завтраков, жиров, углеводов и т. д. и ускорением или замедлением всасывания лекарственных веществ у человека в настоящее время практически не представляется возможным. Пища оказывает различное влияние на разные лекарственные вещества, что убедительно доказано в фундаментальном обзоре В. П. Жердева и соавторов (1987). Как видно из табл. 12, прием стандартного завтрака вместе с одними препаратами или после них вызывает замедление в достижении их максимальных концентраций и увеличение степени всасывания, с другими скорость всасывания под влиянием тех же завтраков значительно возрастает, а степень всасывания препаратов или снижается, или остается без изменений.

Вместе с тем, влияние пищи и пищеварения на всасывание и биодоступность лекарственных средств зависит также от многих факторов, перечисленных выше. Влияние приема пищи на биодоступность ряда лекарственных средств представлено в табл. 13. Многие лекарственные

Таблица 12. Влияние пищи (по В. П. Жердеву и соавт.)

Препарат	Лекарственная форма
Диазепам	Таблетки
Дигоксин	Таблетки
Дифталон	Капсулы
Изониазид	Капсулы
Индопрофен	Таблетки
Каптоприл	Таблетки
Карбамазепин	Таблетки
Леводопа	Таблетки
Клизиноприл	Таблетки
Мидазолам	Таблетки
Пенициллин У	Суспензия
Пенициллин С	Суспензия
Пирензепин	Таблетки
Теofilлин	Таблетки
Тримопропил	Таблетки
Цефалексин	Суспензия
Эналаприл	Таблетки

Таблица 13. Влияние приема некоторых лекарственных веществ

Уменьшение биодоступности
Амоксициллин, ампициллин, тиксалициловая кислота, доксилин, изониазид, окситетрациклин, рифампицин, сульфален, тетралин, фенацетин, фенокси метинициллин, фуросемид, цефалекс
средства имеют низкую биодоступность, так называемую "слизистую оболочку" (А. Melander, А. Mcleander), что приводит к тому, что пища, установленная с высоким содержанием (ГИНК) и интенсивно

Т а б л и ц а 12. Влияние пищи на всасывание лекарств
(по В. П. Жердеву и соавт., 1987)

Препарат	Лекарственная форма	Пища	Влияние на всасывание
Диазепам	Таблетки	Стандартный завтрак	Увеличение
Дигоксин	Таблетки	Стандартный завтрак	Замедление
Дифталон	Капсулы	Стандартный итальянский завтрак	Увеличение
Изониазид	Капсулы	Стандартный завтрак, углеводы, жиры, белки	Снижение
Индопрофен	Капсулы	Стандартный завтрак	Замедление
Каптоприл	Таблетки	Стандартный завтрак	Снижение
Карбамазепин	Таблетки	Стандартный завтрак	Увеличение
Леводопа	Таблетки	Пища, богатая белками	Снижение
Клизиноприл	Таблетки	Стандартный завтрак	Не изменяется
Мидазолам	Таблетки	Пища, богатая белками, молоко	Снижение
Пенициллин U	Суспензия	Молоко	Снижение
Пенициллин C	Суспензия	Молоко	Снижение
Пирензепин	Таблетки	—	Увеличение
Теofilлин	Таблетки	Говядина	Снижение
Тримопростил	Таблетки	—	Замедление
Цефалексин	Суспензия	Молоко	Замедление и снижение
Эналаприл	Таблетки	Стандартный завтрак	Не изменяется

Т а б л и ц а 13. Влияние приема пищи на биодоступность некоторых лекарственных веществ

Уменьшение биодоступности	Увеличение биодоступности
Амоксициллин, ампициллин, ацетилсалициловая кислота, доксициклин, изониазид, окситетрациклин, рифампицин, сульфален, тетрациклин, фенацетин, феноксиметилпенициллин, фуросемид, цефалексин	Анаприлин, апрессин, гидрохлортиазид, гризеофульвин, дихлотиазид , метопролол, фенитоин

средства имеют низкую биодоступность, несмотря на полное всасывание в пищеварительном тракте. Это обусловлено их интенсивной биотрансформацией при прохождении через слизистую оболочку пищеварительного тракта и через печень, так называемым эффектом первого прохождения (А. Melander, А. Mclean, 1983). В последнее время также установлено, что пища, помимо влияния на всасывание лекарственных средств, изменяет и биодоступность препаратов с высоким пресистемным метаболическим клиренсом (ПМК). Интенсивный этот показатель характерен для липофильных оснований (анаприлин, amitриптилин), но не

Таблица 14. Перечень лекарств с высоким коэффициентом экстракции в печени (J. Saulnier, M. Talbert, 1986)

Лекарственные препараты	Коэффициент экстракции	Лекарственные препараты	Коэффициент экстракции
Антиаритмические:		Бета-блокаторы:	
лидокаин (ксилокард)	0,83	алпренолол (аптин, губернал)	
верапамил (изоптин)	0,8—0,9	лабеталол (трандат)	0,6—0,7
лоркаидин	0,95	метопролол	0,55—0,7
Анальгетики:		окспренолол (тразикор)	0,6
морфин	0,5—0,75	пропранолол	0,6—0,8
пентазоцин (фортал)	0,8	Антидепрессанты:	
петидин (долозал)	0,6—0,95	имипрамин (тофранил)	0,5
пропоксифен (анталвик)	0,5—0,75	нортриптилин	0,5—0,75

для липофильных кислот (салициловая кислота, пенициллин), хотя эфиры этих кислот (ацетилсалициловая кислота, пивампициллин) также подвергаются ПМК. Пища не влияет на ПМК кислотных лекарственных средств, но уменьшает ПИК, а следовательно, и увеличивает биодоступность некоторых липофильных оснований (пропранолола, метопролола, лабеталола, гидралазина). Как видно из перечисленного, это лекарственные средства, подвергающиеся пресистемному гидроксилированию, ацетилированию или глюкуронизации. Пища не влияет на биодоступность лекарственных средств, которые подвергаются пресистемному деаминарованию (амитриптилин, кодеин). Имеет значение и лекарственная форма препарата, так как пища увеличивает биодоступность пропранолола только в обычной форме, а не с медленным высвобождением. Поэтому пища может снижать ПМК за счет влияния на чревно-печеночный кровоток и /или процессы шунтирования. Степень этого эффекта зависит от скорости поступления лекарственного средства в печень. Пища не оказывает влияния на метаболизм лекарств со слабым коэффициентом экстракции в печени. Напротив, пища влияет на метаболизм в организме препаратов с высоким коэффициентом экстракции в печени — более 0,75 (J. Saulnier, M. Talbert, 1986), которые перечислены в табл. 14.

Для иллюстрации различного влияния пищи на всасывание и биодоступность лекарственных средств можно привести следующие примеры. Так, концентрация гидралазина (апрессина) в плазме крови после приема пищи уменьшает-

ся, однако выраженность гипотензивного эффекта пищи проявляется значительно (A. Shepherd, 1984). Период полувыведения лекарственных веществ, принятых натощак, также, как правило, меньше: фенацетина и ацетаминофена — на 15 %, чем при назначении их спустя 1—2 ч после еды (В. Н. Соловьев и соавт., 1980).

Для удобства восприятия нам представляется целесообразным рассмотреть лекарственно-пищевые взаимодействия по фармакологическим группам. В настоящее время наиболее изучены взаимодействия пищи и антибактериальных, нестероидных противовоспалительных (НПВЛС), мочегонных средств, бета-адреноблокаторов, ксантинов и некоторых других препаратов.

Антибактериальные препараты

Антибиотики. Классическим примером ЛПВ является взаимодействие антибиотиков группы тетрациклина с молочными продуктами, содержащими ионы кальция (P. Riegeroli, 1972; G. Czok, 1976). Так, молоко и молочные продукты на 20—80 % снижают всасывание тетрациклиновых антибиотиков вследствие образования хелатных комплексов между ними и поливалентными металлами (кальцием, магнием), которые содержатся в молоке; цельное молоко дает более выраженный эффект, чем некоторые молочные продукты. Результатом сниженного всасывания тетрациклина, принятого с молоком, является резкое снижение почечной экскреции антибиотика. Так, экскреция с мочой тетрациклина при совместном приеме его с молоком снижается с 42,5 % до 9,3 % (P. Neuvonen, 1976). Образующиеся хелатные комплексы нерастворимы в воде и плохо всасываются из пищеварительного тракта. Стакан цельного молока снижает концентрацию тетрациклина, окситетрациклина и метациклина в крови на 50—60 %. Гораздо меньшее влияние молоко оказывает на абсорбцию доксициклина и моноциклина (С. М. Навашин, В. В. Бережинская, 1985; M. Mattila и соавт., 1972). Взаимодействия тетрациклинов с молоком, а также антацидными, антидиарейными и железосодержащими препаратами можно избежать, увеличив интервал между их приемами до 3 ч и более (G. Gothopii, 1972). Установлено также, что прием пищи с высоким содержанием углеводов, жиров или белков снижает примерно на 50 % концентрацию тетрациклина в сыворотке крови человека (H. Poiger, C. Schlatter, 1978). При всех видах пищи максимальная концентрация тетрациклина в крови ниже, чем при приеме препарата натощак.

Кислоточувствительные антибиотики (эритромицин, линкомицин и др.) легко разрушаются в желудке под влиянием кислого содержимого и теряют антимикробную активность. В кислой среде желудка частично разрушаются олеандомицин и циклосерин. Желчь образует труднорастворимые и не всасывающиеся комплексы с неомицином, полимиксином, нистатином. Поэтому эти препараты следует назначать за 40—60 мин до еды. Пища уменьшает всасывание из пищеварительного тракта пенициллинов, цефалоспоринов; не изменяет всасывания доксициклина, амоксициллина и ампициллина (P. Welling, L. Francis, 1982). Вместе с тем пища с высоким содержанием углеводов, жиров или белков при приеме ампициллина и амоксициллина снижает концентрацию в крови этих препаратов по сравнению с приемом натощак (P. Welling и соавт., 1977). Степень заполнения пищеварительного тракта пищей также может влиять на процессы всасывания лекарственных средств. Так, прием пищи существенно снижает всасывание ампициллина из пищеварительного тракта и незначительно амоксициллина (Л. Е. Холодов, Е. Т. Лилин, 1980; F. Eshelman, D. Spiker, 1978), рифампицина (D. Siegler и соавт., 1974); повышает — циклоспорина (R. Ptachcinski и соавт., 1985).

Количество принимаемой жидкости может оказывать и не оказывать влияния на скорость всасывания препаратов. Увеличение принимаемой с амоксициллином воды (до 250 мл) приводит к росту его концентрации в крови по сравнению с объемом 25 мл. В меньшей степени это характерно и для ампициллина. С другой стороны, объем принимаемой с медикаментом жидкости практически не влияет на всасывание тетрациклина и доксициклина (P. Welling и соавт., 1977).

Большинство фруктов и овощных соков содержат органические кислоты, поэтому неустойчивые к кислотам антибиотики (эритромицин, пенициллин) не рекомендуют запивать кислыми плодово-ягодными соками (P. Pierpaoli, 1972). Так, вишневый, смородиновый и другие соки замедляют всасывание тетрациклина.

Пища (молоко) не влияет на биодоступность доксициклина, но оказывает существенное влияние на его клиренс, способствуя его повышению (с 39,7 мл/мин до 61 мл/мин). Это подтверждается и результатами изучения препарата: $t_{1/2}$ сокращается при приеме молока с 28,1 ч до 15,8 ч.

Всасывание некоторых лекарственных веществ можно увеличить приемом пищи, что обусловлено их растворимостью в липидах. Так, предварительный прием жирной

пищи вызывает значительное увеличение всасывания фульвина в сыворотке (S. Sympowicz, 1975; G. 1982; M. Boutin-Rappeneau и соавт., 1985). Макроэлементами пищи с низким содержанием железа по сравнению с приемом натощак увеличивается абсорбция железа на 70 и 120 % (M. Mac Donald и соавт., 1987). Метаболиты сульфаниламидов выводятся почками, а не печенью.

Сульфаниламиды. Прием пищи приводит к замедлению всасывания (M. Mac Donald и соавт., 1987). Метаболиты сульфаниламидов выводятся почками, а не печенью. Прием пищи приводит к замедлению всасывания (M. Mac Donald и соавт., 1987). Метаболиты сульфаниламидов выводятся почками, а не печенью.

Нитрофураны. Обычная доза нитрофурана — 0,1 г 4 раза в день. Прием пищи приводит к замедлению всасывания (M. Mac Donald и соавт., 1987). Метаболиты нитрофуранов выводятся почками, а не печенью.

Другие химиопрепараты. Прием пищи приводит к замедлению всасывания (M. Mac Donald и соавт., 1987). Метаболиты других химиопрепаратов выводятся почками, а не печенью.

пищи вызывает значительное повышение уровня гризеофульвина в сыворотке крови (P. Pierpaoli, 1972; C. Lin, S. Symcovich, 1975; G. Czok, 1976; P. Welling, L. Francis, 1982; M. Boutin-Pannetier и соавт., 1986). Так, после приема пищи с низким и высоким уровнем жиров наблюдалось увеличение абсорбции гризеофульвина соответственно на 70 и 120 % по сравнению с приемом натошак (F. Ogunbo-па и соавт., 1985). Максимальная скорость экскреции свободного метаболита препарата также существенно увеличивается после еды.

Сульфаниламиды. Прием сульфаниламидов с пищей приводит к замедлению всасывания указанных препаратов (M. Mac Donald и соавт., 1967; P. Pierpaoli, 1972; K. Норри и соавт., 1987). Метаболизм сульфаниламидов начинается со слизистой оболочки пищеварительного тракта путем ацетилирования, что приводит к утрате их химиотерапевтической активности. Так, норсульфазол под действием кислой среды желудочного сока и замедления эвакуации ацетилируется в желудке на 51 % (К. Н. Наджимутдинов, П. С. Кац, 1986). В связи с этим сульфаниламиды рационально принимать натошак, запивая щелочными растворами. Например, сульфадиметоксин, принятый за 40—60 мин до еды, всасывается гораздо быстрее, чем принятый во время еды. Было показано, что при приеме сульфадиметоксина с пищей скорость всасывания его уменьшается в первые 3—5 ч. Период полуэлиминации сульфалена при пероральном введении снижается с 62,8 ч после еды до 55,4 ч до еды (И. С. Чекман и соавт., 1987). При назначении сульфаниламидных препаратов терапевтический эффект ожидается в первые 2—3 ч после их приема, но этого не происходит, если препараты принимают непосредственно перед едой или сразу после нее.

Нитрофураны. Обычная пища увеличивает всасывание производных нитрофурана (фурадонина, фурагина). Это связано с тем, что эвакуация содержимого из желудка замедляется и таблетки фурадонина больше распадаются и растворяются в содержимом желудка прежде, чем действующее вещество попадает в место максимального всасывания — двенадцатиперстную кишку.

Другие химиопрепараты. Молоко с низким содержанием жира у медленных ацетиляторов снижает площадь под кривой изменения концентрации изониазида в крови и не влияет на этот показатель у быстрых ацетиляторов. Диета с высоким содержанием жира и белка, а также углеводов снижает всасывание изониазида. Отмечено также, что употребление больными туберкулезом маринованных, кислых

и соленых продуктов приводит к резкому снижению концентрации изониазида в крови (Н. П. Скакун, 1976). За медляют всасывание изониазида и принятые одновременно с ним плодово-ягодные соки. Желчь образует труднорастворимые и невсасывающиеся комплексы с неомицином, полимиксином, нистатином.

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Сердечные гликозиды. Известно, что если больной принимает дигоксин с жирной пищей, то дозу его необходимо увеличить, так как возрастает элиминация дигоксина с желчью при увеличении желчевыделения (результат приема жирной пищи). Пища препятствует контакту молекул сердечных гликозидов с всасывающей поверхностью слизистых оболочек пищеварительного тракта из-за механического препятствия и адсорбции их. Вследствие этого сердечные гликозиды, принятые с пищей или после еды и выделенные с желчью, медленнее всасываются в кровь. Можно полагать, что пища и пищеварительные соки, как правило, приводят к снижению скорости всасывания сердечных гликозидов из пищеварительного тракта и уменьшению активности их молекул. Поэтому препараты сердечных гликозидов целесообразно принимать внутрь натощак или за 1 ч до еды, запивая кипяченой водой до 50 мл. Биологическая активность назначаемых внутрь сердечных гликозидов определяется также возможным их взаимодействием с компонентами содержимого пищеварительного тракта, особенностями диеты и характером их взаимодействия с одновременно применяемыми лекарственными веществами. Сердечные гликозиды в спиртово-водных растворах абсорбируются быстрее и полнее, если нет условий для образования нерастворимых и нестойких комплексов в желудке и кишках. Наиболее полно всасываются растворимые в липидах сердечные гликозиды, в частности дигоксин, и намного слабее — полярные гликозиды (например, строфантин). Большое количество белка в пище приводит к связыванию гликозидов, что затрудняет создание их соответствующей терапевтической концентрации в крови.

Диуретики. Желчь увеличивает растворимость жирорастворимых лекарственных средств, к которым относится верошпирон, и ускоряет его всасывание. Учитывая хорошую растворимость верошпирона в липидах в присутствии желчных кислот, выделяющихся при приеме пищи, его следует назначать после еды. Вместе с тем считают, что прием ве-

рошпирона с пищей замедляет его биодоступность (А. McLean, A. Melan).

Антиаритмические препараты снижают биодоступность хинидина сульфата за 30 мин. Концентрация его в крови в значении через 15 мин после приема хинидина при приеме 1980; E. Woo, D. Greenblatt.

Гипотензивные препараты гидралазина в плазме крови гипотензивный эффект во 1984). Прием апресина в сывании, но повышает био-

Антикоагулянты непрямого действия в пище приводят к тому, что затрудняет достижение терапевтической концентрации в крови. Возрастает биодоступность дикуманола, как и фенитоина (lander, 1984).

Бета-адреноблокаторы в сочетании с высоким ПМК. гидроксилированию, ацетилированию при приеме пищи и увеличивается биодоступность. Установление этиологии приема пищи. Выявление приема пищи. Выведение богатой белком и жирной пищи также повышается (Т. G. Antagonists of calcium).

Антагонисты кальция и соавторы (1987) исследовали в виде капсул федицина в натощак (после 4 ч после приема пищи) и после стандартной нагрузки.

рошпирона с пищей замедляет его всасывание, а пища повышает его биодоступность (Е. Б. Берхин, 1986). Всасывание принимаемого вместе с пищей гидрохлортиазида возрастает (А. McLean, А. Melander, 1984).

Антиаритмические препараты. Пища замедляет абсорбцию и снижает биодоступность хинидина. Так, при приеме хинидина сульфата за 30 мин до еды максимальная концентрация его в крови наступает через 1—3 ч, а при назначении через 15 мин после еды — через 3—6 ч, чем и объясняется меньшая частота и тяжесть побочных эффектов хинидина при приеме его с пищей (Н. Ochs и соавт., 1980; Е. Woo, D. Greenblatt, 1980).

Гипотензивные лекарственные средства. Концентрация гидралазина в плазме крови после еды уменьшалась, однако гипотензивный эффект возрастал (А. Shepherd и соавт., 1984). Прием апрессина вместе с пищей замедляет его всасывание, но повышает биодоступность (Е. Б. Берхин, 1986).

Антикоагулянты непрямого действия. Большое количество белка в пище приводит к связыванию антикоагулянтов, что затрудняет достижение их соответствующей терапевтической концентрации в крови. Вместе с тем пища увеличивает биодоступность дикумарина, а всасывание дикумарола возрастает, как и фенитоина (дифенина) (А. McLean, А. Melander, 1984).

Бета-адреноблокаторы относятся к лекарственным средствам с высоким ПМК. Они подвергаются пресистемному гидроксилированию, ацетилированию, глюкуронизации, однако при приеме пищи интенсивность этих процессов уменьшается. Установление этого факта помогло понять причину увеличения биодоступности этих лекарственных средств после приема пищи. Выявлено повышение усвоения пропранолола при приеме пищи, содержащей углеводы, а также богатой белком и жирами (А. McLean и соавт., 1981). Абсорбция метопролола, лабетолола, если их вводить с пищей, также повышается (Т. Daneshmend, С. Roberts, 1982).

Антагонисты кальция. Установлено торможение всасывания этих препаратов при приеме их с пищей. V. Challenor и соавторы (1987) исследовали влияние приема пищи у 8 здоровых испытуемых (мужчин) после приема внутрь нифедипина в виде капсул в дозе 10 мг. Каждый испытуемый получал нифедипин дважды с интервалом не менее 14 сут, один раз натощак (последующий прием пищи не ранее чем через 4 ч после приема нифедипина) и повторно — немедленно после стандартного завтрака. Кровь для определения концентрации нифедипина и его нитропиридинового метаболита отбирали до 24 ч после приема препарата. Выявлено значи-

тельное замедление всасывания нифедипина при приеме его после еды: максимальная концентрация достигалась через 2,4 ч после еды (0,8 ч при приеме натощак). Величина максимальной концентрации при приеме нифедипина после еды значительно ниже, чем натощак (38 против 81,5 нг/мл). При применении нифедипина в дозе 10 мг у 10 больных инфарктом миокарда до и после стандартного завтрака были получены следующие результаты (К. Hirazawa и соавт., 1985). При назначении нифедипина до приема пищи его максимальная концентрация в крови составляла 136 нг/мл и возникала также, как и максимальные гемодинамические эффекты, через 1 ч. При приеме нифедипина после завтрака максимальная концентрация была ниже (43 нг/мл) и возникала через 4 ч. Нифедипин часто назначают под язык для более быстрого снижения АД. Установлено, что плохо всасывается препарат через слизистую оболочку щеки и появляется в крови после приема под язык в результате всасывания через желудок (R. McAllister, 1986). Небольшая задержка при всасывании нифедипина при приеме внутрь, требующаяся на растворение его капсулы, может быть устранена при ее надкусывании и разжевывании.

Нестероидные противовоспалительные средства

Установлено, что при приеме кислоты ацетилсалициловой после еды уровень ее в крови человека уменьшается в 2 раза по сравнению с введением натощак, поэтому для достижения терапевтической концентрации в крови ее нужно назначать за 30 мин до еды. Также выявлено, что одновременный прием кислоты ацетилсалициловой с пищей, богатой белками, жирами или углеводами, способствует снижению ее концентрации в крови на 50 %. Назначение кислоты ацетилсалициловой после еды объясняется, в первую очередь, тем, что она оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Предварительный прием пищи уменьшает это раздражающее действие, но снижает терапевтическую концентрацию кислоты ацетилсалициловой в крови, что убедительно было доказано фармакотерапевтическими исследованиями последних лет. Для предупреждения раздражающего действия на желудок таблетки рекомендуют измельчать и запивать водой ($\frac{1}{3}$ стакана) или крахмальной слизью. Вишневый, смородиновый и другие ягодные соки замедляют всасывание амидопирина. При совместном приеме с пищей повы-

шается абсорбция из
но характерно замедл
концентрации в кро
1979).

В последние год
турные данные, зач
тому в настоящее вр
по приему противов
литературные данн
тем A. McLean, A. M
карственной терап
в гораздо большей ст
ности больных прини
ном соответствии с ук
эффективности. Накоп
тические наблюдения
которые антибиотики
лин и пенициллины с
такие противодиабети
глипизид, то лекарст
время еды, ибо это не
рапевтического режим
действие лекарственн
его более равномерном
в случае с дигоксином)

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ НА ПРОЦЕССЫ ВСАСЫ (ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ)

Другим не менее ва
ляется торможение вса
карственных веществ.
результате различных м
выдова, 1978): прямог
тонкой кишки с послед
ниями в ней; угнетения
сти пищеварительного
лудка и кишок; связыв
препаратами составных
зико-химического состо
Следует отметить, ч
ния нутриентов находит
симости от дозы и длит
средств. Поэтому важн
индивидуального ре

шается абсорбция изоксикама (S. Chernish и соавт., 1972), но характерно замедление всасывания и снижение пиковой концентрации в крови ибупрофена (A. Ridolfo и соавт., 1979).

В последние годы накопились многочисленные литературные данные, зачастую противоречивого характера, потому в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по приему противовоспалительных средств. Обобщенные литературные данные представлены в табл. 15. Вместе с тем A. McLean, A. Melander (1984), считают, что успех лекарственной терапии, особенно в амбулаторных условиях, в гораздо большей степени зависит от готовности и способности больных принимать лекарственные препараты в точном соответствии с указаниями лечащего врача, чем от их эффективности. Накопленные теоретические данные и практические наблюдения показывают, что если исключить некоторые антибиотики (изониазид, рифампицин, тетрациклин и пенициллины с узким спектром действия), а также такие противодиабетические средства, как глибенкламид и глипизид, то лекарственные средства можно принимать во время еды, ибо это не только способствует соблюдению терапевтического режима, но также уменьшает раздражающее действие лекарственных средств в желудке и способствует его более равномерному всасыванию в кровоток (например, в случае с дигоксином).

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕССЫ ВСАСЫВАНИЯ НУТРИЕНТОВ (ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ) В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Другим не менее важным аспектом проблемы ЛПВ является торможение всасывания нутриентов при приеме лекарственных веществ. Данный процесс осуществляется в результате различных механизмов (А. Н. Кудрин, О. Н. Дарезова, 1978): прямого повреждения слизистых оболочек тонкой кишки с последующими морфологическими изменениями в ней; угнетения пищеварительных ферментов в полости пищеварительного тракта и в слизистой оболочке желудка и кишок; связывания и осаждения лекарственными препаратами составных компонентов пищи; изменения физико-химического состояния пищевых ионов.

Следует отметить, что нарушение всасывания и усвоения нутриентов находится в прямо пропорциональной зависимости от дозы и длительности приема лекарственных средств. Поэтому важное значение приобретают соблюдение индивидуального режима приема лекарственных средств,

Таблица 15. Основные принципы взаимодействия пищи и лекарств (по J. Saulnier, M. Talbert, 1986)

Международное название препаратов	Рекомендуемое время приема лекарств			Обоснования	Нежелательные сочетания	Применение в большем количестве воды	Примечания
	Наощак	Во время еды	В любое время				
I. Антибактериальные препараты							
1. Антибиотики:							
а) препараты группы пенициллина:							
амоксициллин	+			Изменения ФК	—	+	—
ампициллин	+			Изменения ФК	—	+	—
бакампициллин			+	Изменения ФК	—	—	—
оксациллин	+			Изменения ФК	—	—	—
пенициллин У	+				Молоко, алкоголь	+	—
б) препараты группы цефалоспоринов:							
цефаклор	+			Изменения ФК	—	—	—
цефалексин	+			Изменения ФК	Алкоголь	—	—
цефрадин	+			Изменения ФК	Алкоголь	—	—
в) препараты группы циклинов							
циклины первого поколения	+			Изменения ФК	Молоко		Соблюдать интервал 2—3 ч между приемом лекарства и молочной пищи
доксциклин		+		Непереносимость в желудке	Молоко		Раздражение пищевода
моноклилин							
		+		Непереносимость в желудке	Молоко		Раздражение пищевода
г) макролиды							
йозамицин	+				Фруктовые соки	—	Непереносимость в желудке
эритромицин	+			Изменения ФК	Фруктовые соки	—	Непереносимость в желудке
спирамицин			+			+	Раздражение пищевода
клиндамицин			+			+	Раздражение пищевода
линкомицин		+		Изменения ФК		+	Раздражение пищевода
2. Противотуберкулезные препараты:							
этамбутол			+				Эти препараты нужно принимать с утра, как можно больше увеличивая дистанцию между их приемом и обедом. Изониазид нельзя принимать одновременно с ИМАО
изониазид		+		Изменения ФК	—	—	
рифампицин		+		Изменения ФК	—	—	
3. Сульфаниламидные препараты:							
котримоксазол (бактрим)		+		Изменения ФК	—	—	—
4. Антисептические средства, используемые при инъекции мочеполовых путей							
хинолины (неграм)		+		Непереносимость в желудке	—	—	Нарушения сна, особенно в сочетании с оксалиновой кислотой
нитрофураны (фурадолин)		+		Изменения ФК	Алкоголь	—	
5. Противогрибковые препараты:							
амфотерицин В		+		—	Алкоголь		—

Таблица 15. Основные принципы взаимодействия пищи и лекарств (по J. Saulnier, M. Talbert, 1986)

Международное название препаратов	Рекомендуемое время приема лекарств			Обоснования	Нежелательные сочетания	Применение в большом количестве воды	Примечания
	Натощак	Во время еды	В любое время				

I. Антибактериальные препараты

1. Антибиотики:

а) препараты группы пенициллина:

амоксциллин	+			Изменения ФК	—	+	—
ампициллин	+			Изменения ФК	—	+	—
бакампициллин			+	Изменения ФК	—	—	—
оксациллин	+			Изменения ФК	—	—	—
пенициллин У	+				Молоко, алкоголь	+	—

б) препараты группы цефалоспоринов:

цефаклор	+			Изменения ФК	—	—	—
цефалексин	+			Изменения ФК	Алкоголь	—	—
цефрадин	+			Изменения ФК	Алкоголь	—	—

в) препараты группы циклинов

циклины первого поколения	+			Изменения ФК	Молоко		Соблюдать интервал 2—3 ч между приемом лекарства и молочной пищи
доксациклин		+		Непереносимость в желудке	Молоко		Раздражение пищевода

МОНОЦИКЛИН

+

Непереносимость в желудке

Молоко

Раздражение пищевода

г) макролиды
йозамицин

+

Изменения ФК

Фруктовые соки
Фруктовые соки

—

Непереносимость в желудке

эритромицин

+

+

Изменения ФК

—

Раздражение пищевода
Раздражение пищевода

спирамицин

клиндамицин

линкомицин

+

+

+

2. Противотуберкулезные препараты:

тамбутол

+

+

Изменения ФК

—

Эти препараты нужно

доксидиклин

+

Непереносимость
в желудке

Молоко

моноциклин

+

Непереносимость
в желудке

Молоко

Раздражение пищевода

г) макролиды
йозамицин

+

Фруктовые
соки
Фруктовые
соки

—

Непереносимость в же-
лудке

эритромицин

+

Изменения ФК

—

спирамицин
клиндамицин
линкомицин

+

+

Изменения ФК

+

Раздражение пищевода
Раздражение пищевода

2. Противотуберкулезные
препараты:

этамбутол
изониазид
рифампицин

+

+

+

Изменения ФК
Изменения ФК

—

—

—

—

Эти препараты нужно
принимать с утра, как
можно больше увеличи-
вая дистанцию между их
приемом и обедом. Изо-
ниазид нельзя прини-
мать одновременно с
ИМАО

3. Сульфаниламидные
препараты:

котримоксазол (бактрим)

+

Изменения ФК

—

—

—

4. Антисептические сред-
ства, используемые при
инъекции мочеполовых
путей

хинолины (неграм)

+

Непереносимость
в желудке

—

—

Нарушения сна, особен-
но в сочетании с оксоли-
новой кислотой

нитрофураны (фурадо-
нин)

+

Изменения ФК

Алкоголь

—

5. Противогрибковые пре-
параты:

амфотерицин В

+

—

Алкоголь

—

Международное название препаратов	Рекомендуемое время приема лекарств			Обоснования	Нежелательные сочетания	Применение в большом количестве воды	Примечания
	Натощак	Во время еды	В любое время				
гризеофульвин		+			Алкоголь		Особенно эффективен при приеме жирной пищи
кетоконазол		+		—	—	С фруктовыми соками	
6. Антипаразитарные препараты:							
метронидазол		+		Непереносимость в желудке	Алкоголь	—	—
хлорохин		+		Изменения ФК		—	—
1. Антикоагулянты				II. Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему			
варфарин		+				Капуста, зеленый горошек, спаржа, латук, помидоры, шпинат, алкоголь	Прием антикоагулянтов должен быть ежедневным в одно и то же время
2. Антигипертензивные препараты периферического действия:							

а) гидралазин
 празозин
 б) разные
 каптоприл
 аналаприл
 Бета-адреноблокаторы:
 эбеталол
 пропранолол
 пропранолол

+	+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—
+	+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—
+	+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—
+	+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—
+	+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—

а) гидралазин		+	Изменения ФК	Алкоголь	—	—
празозин			+			
б) разные						
каптоприл	+		Изменения ФК	Алкоголь		
аналаприл		+	—	—	—	—
3. Бета-адреноблокаторы:						
лабеталол		+	Изменения ФК	Алкоголь		
метопранолол		+	Изменения ФК	Алкоголь		
пропранолол		+	Изменения ФК	Алкоголь		
окспренолол		+	Изменения ФК	Алкоголь		
ацебутолол			+	Алкоголь		
атенолол		+	Изменения ФК	Алкоголь, молоко		
соталол		+	Изменения ФК	Алкоголь, молоко		
бетаксолол			+	Алкоголь, молоко		
надолол			+	Алкоголь, молоко		
пенбутолол			+	Алкоголь, молоко		
пиндолол			+	Алкоголь, молоко		
4. Диуретики: гидрохлор-тиазид						
фуросемид	+		Изменения ФК	—		Самая высокая актив-ность утром
амилорид	+		Изменения ФК	—	—	То же
спиронолактон		+	Изменения ФК	—	—	То же
5. Сосудорасширяющие препараты центрального и периферического действия:						
спорынья и ее производные		+	Непереносимость в желудке			Раздражение пищевода
нафтидрофурил		+	Непереносимость в желудке	—	—	
винкамин		+	Непереносимость в желудке	—	—	

Международное название препаратов	Рекомендуемое время приема лекарств			Обоснование	Нежелательные сочетания	Применение в большом количестве воды	Примечания
	Наощак	Во время еды	В любое время				

III. Психотропные препараты

1. Противосудорожные:							
карбамазепин		+			Алкоголь	—	
фенитоин		+			Алкоголь		
вальпроат натрия	+			—	Газированные напитки		Все противосудорожные препараты должны приниматься регулярно непосредственно после еды или с едой
2. Средства для лечения паркинсонизма				Изменения ФК и непереносимость в желудке	Алкоголь		Избегать приема пищи, содержащей витамин В ₆
леводопа, ингибиторы	+	или	+				
3. Антидепрессанты				—	Алкоголь		
4. Снотворные				—	Алкоголь		ИМАО
5. Нейролептики							ИМАО: избегать приема пищи с высоким содержанием тирамина
6. Препараты лития	+			—	Алкоголь, чай		
7. Анксиолитики				—	Алкоголь		
8. Разные:				—	Алкоголь	—	
идроциламид				—	Алкоголь	—	

IV. Средства, влияющие на процессы обмена веществ

1. Антидиабетические сульфаниламиды	+			Изменения ФК	Алкоголь	—	
-------------------------------------	---	--	--	--------------	----------	---	--

2. Бигуаниды
3. Глюкокортикоиды
4. Бромкриптин

1. Антациды
Разные:
этидин
дан
фат

V. Лекарственные средства, применяемые в гастроэнтерологии
Через 1,5 ч после еды

Непереносимость в желудке
Непереносимость в желудке
Непереносимость в желудке

Изменения ФК

Алкоголь

Алкоголь

5. Нейролептики
6. Препараты лития
7. Анксиолитики
8. Разные:
идроцилаид

+

—

Алкоголь, чай

Алкоголь

Алкоголь

—

—

Алкоголь

—

—

IV. Средства, влияющие на процессы обмена веществ

Изменения ФК

Алкоголь

—

—

1. Антидиабетические
сульфаниламиды

+

4
838

2. Бигуаниды

+

Непереносимость
в желудке

Алкоголь

—

—

3. Глюкокортикоиды

+

Непереносимость
в желудке

—

—

—

4. Бромкриптин

+

Непереносимость
в желудке

—

—

V. Лекарственные средства, применяемые в гастроэнтерологии

1. Антациды

Через 1,5 ч после
еды

—

Алкоголь

2. Разные:
циметидин
ранитидин
сукралфат

+

Изменения ФК

Кофе

—

—

За 45—60 мин до
еды

+

—

—

—

—

- экстракты поджелудоч-
ной железы
- пинавериум

+

Непереносимость
в желудке

—

—

—

- пинавериум

+

—

—

±

После приема лекарства
рекомендуется лежать

- бисакодил

+

—

Молоко

—

—

VI. Другие группы препаратов

1. Кислота ацетилсалици-
ловая

+

Алкоголь

—

—

2. НПВЛС

+

Непереносимость
в желудке

±

3. Теофиллин

±

Молоко, кофе

±

Избегать пищи, обжа-
ренной на открытом ог-
не

Т а б л и ц а 16. Лекарственные средства и другие ксенобиотики, влияющие на усвоение и метаболизм витаминов

Витамины	Ксенобиотики
Жирорастворимые	
Витамин А	Полихлорированные углеводороды и дифенилы, бензпирен, ДДТ и другие пестициды, спиронолактон, слабительные средства, холестирамин
Витамин D	Противосудорожные и седативные средства (индукторы микросомального гидроксилирования): фенобарбитал, фенитоин; слабительные: минеральное масло и фенолфталеин; холестирамин
Витамин Е	О ₂ и О ₃ , окислы азота, слабительные средства, различные прооксидантные факторы окружающей среды
Витамин К	Противосудорожные средства, антибиотики, антикоагулянты (являются антагонистами)
Водорастворимые	
Витамин В ₂	Борная кислота, хлорпромазин
Витамин В ₆	Изоникотингидразид, тиосемикарбазид, пеницилламин, L-ДОФА, гидралазин, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, алкоголь
Витамин В ₁₂	Оральные противодиабетические лекарственные средства (бигуаниды) и контрацептивы, противосудорожные препараты
Витамин С	Никотин, кислота ацетилсалициловая, пероральные контрацептивы, нитрозамины, тяжелые металлы
Витамин РР (кислота никотиновая) Фолиевая кислота	Полихлорированные дифенилы, изоникотингидразид, фенилбутазон Пероральные контрацептивы, противосудорожные лекарственные средства (фенитоин), метотрексат, антималярийные препараты (приметамин), сульфаниламиды (антибактериальные, противодиабетические, диуретики)

ральное масло, организм испытывает острый дефицит витамина К. Этот же антибиотик нарушает усвоение витамина В₁₂ и каротина. Сульфаниламиды нарушают синтез кишечной микрофлорой фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Кислота ацетилсалициловая приводит к нарушению резорбции жирорастворимых витаминов К и D, а также фолиевой кислоты. Противосудорожные препараты являются антагонистами фолиевой кислоты, а при длительном применении изменяют обмен витамина D в организме человека (А. Кенпу, 1979). Изониазид, циклосерин, гидралазин, пероральные

контрацептивы, пеницилламин нарушают биотрансформацию витамина В₆. Длительное применение их во время еды может привести к дефициту никотиновой кислоты. Пероральные контрацептивы изменяют метаболизм фолиевой и аскорбиновой кислот, а при авитаминозе А — рибофлавина.

Слабительные препараты ухудшают всасывание всех питательных веществ и витаминов, ускоряя продвижение хилуса в тонкой кишке и каловых масс — в толстой. Длительное применение слабительных может привести к развитию гипокалиемии, гипокальциемии, алкалозу и даже белковой недостаточности. Особенно выражено угнетают всасывание питательных веществ в пищеварительном тракте солевые слабительные (натрия сульфат и магния сульфат). Они повышают осмотическое давление в просвете кишок, что не только нарушает всасывание воды слизистой оболочкой, но и дает обратный эффект. Помимо слабительных, всасывание нутриентов нарушает целая группа лекарственных средств (К. Н. Наджимутдинов, П. С. Кац, 1985; М. К. Кевра, Е. С. Хотько, 1987).

Антацидные средства (алюминия гидроокись, магния окись, магния и кальция карбонаты) нарушают всасывание аминокислот, глюкозы, витаминов группы В и А, ряда минеральных веществ, особенно выражено уменьшают всасывание пищевых фосфатов. Так, при длительном приеме алюминия гидроокиси, алмагеля возможно развитие гипофосфатемии, нарушение структуры костной ткани, угнетение кроветворения. Трисиликат магния уменьшает всасывание из пищи железа за счет образования нерастворимого комплекса. Адсорбирующие препараты (уголь активированный, карболен, крахмал, белая глина) нарушают всасывание белков, углеводов, витаминов, алкалоидов, минеральных веществ.

М- и Н-холиномиметики как прямого, так и непрямого действия (ацеклидин, карбахолин, галантамин, прозерин, оксазил, пиридостигмин), бета-адреноблокаторы (анаприлин, окспренолол, талинолол и др.) повышают пропульсивную активность кишок и стимулируют секрецию желез слизистой оболочки, что приводит к уменьшению всасывания питательных веществ и ускоренному их выведению из организма. Лекарственные средства с противоположным типом действия, наоборот, могут повысить всасывание питательных веществ. Так, М- и Н-холиноблокаторы (атропин, метацин, платифиллин, препараты красавки, амизил, пахикарпин, пирилен и др.) и прямые бета-адреномиметики (орципреналин, фенотерол, сальбутамол), а также адреномиметики косвенного действия (эфедрин) замедляют пе-

ристальтику кишок и таким образом увеличивают время контакта химуса со слизистой оболочкой.

Гипохолестеринемические препараты (холестирамин, полиспонин, трибуспонин) образуют в кишках невсасываемые комплексы с желчными кислотами. Это приводит к усиленному выведению желчных кислот из организма и уменьшению всасывания холестерина, жиров и жирорастворимых веществ в кишках. Указанные препараты также уменьшают всасывание жирорастворимых витаминов, а холестирамин — и водорастворимых (например, витамина B_{12}) и минералов. Описаны случаи развития остеомалации и кровоточивости. Поэтому больным, длительно получающим холестирамин, необходимо одновременно назначать витамины D, K, B_{12} (Е. Pantuck и соавт., 1979).

Противодиабетические пероральные средства (производные сульфонилмочевины — бутамид, букарбан, глибенкламид и др.) нарушают всасывание углеводов, D-ксилозы, витамина B_{12} , аминокислот, жиров. Относящиеся к этой же группе бигуаниды также задерживают всасывание солей кальция и магния. Механизм нарушения всасывания глюкозы связывают с развитием ультраструктурных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки и уменьшением активного транспорта глюкозы и натрия.

Транквилизаторы (хлорзепид, сибазон, мепротан и грандаксин) нарушают всасывание фолиевой кислоты, витамина B_{12} , D-ксилозы, глютаминовой кислоты, солей магния, кальция, меди. Подобный эффект дают также снотворные препараты, производные барбитуровой кислоты, а также ряд противосудорожных средств (дифенин, этосуксимид, карбамазепин). Последние также нарушают образование из витамина D его метаболитов, что у 15—25 % больных эпилепсией, леченных этими препаратами, приводит к остеомалации. Поэтому лечение указанными лекарственными препаратами должно проводиться на фоне диеты, богатой кальцием и витамином D (Е. Glazener, 1974).

На регуляцию всасывания пищевых веществ оказывают влияние и другие факторы, что также необходимо учитывать. При голодании всасывание происходит быстрее, чем при насыщении; пищевое возбуждение повышает всасываемость воды, растворов солей, глюкозы, аминокислот и эмульсий жиров. Длительная активность кишок уменьшает интенсивность всасывания; ослабление или устранение холинергических влияний несколько повышает всасывание, а десимпатизация (в том числе и фармакологическая) его значительно усиливает. Инсулин, понижая концентрацию сахара в крови, усиливает всасывание из тонкой и толстой

Таблица 17. Нарушение всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте под влиянием лекарственных препаратов (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1978)

Лекарственные препараты	Вызываемый эффект	Механизмы нарушения всасывания
Слабительные	Уменьшение всасывания всех питательных веществ, умеренная стеаторея (потеря жира 9—15 г/сут), потеря ионов кальция, калия, торможение усвоения глюкозы, ограничение всасывания ксилозы, развитие алкалоза, белковой недостаточности, гастроэнтеропатии, остеомалации	Усиление моторной и секреторной функции кишок, неполное переваривание пищи, ускорение наступления дефекации
Холиномиметики		Усиление перистальтики, повышение тонуса кишок и усиление секреции
Антимикробные: неомицин	Уменьшает всасывание каротина, жиров, аминокислот, железа, витамина В ₁₂ , глюкозы и d-ксилозы, холестерина, витамина К, моносахаридов	Прямое токсическое воздействие на слизистую оболочку кишок с появлением булавовидных утолщений ворсинок, лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации, растяжения микроворсинок. Аминогруппы неомицина способны связывать и осаждают анионы жирных и желчных кислот
левомицетин	Уменьшение синтеза белка и торможение переноса аминокислот	
тетрациклины		Торможение активности протеолитической системы
сульфаниламиды	Уменьшение синтеза фолиевой кислоты и витамина К	Угнетение сапрофитной флоры кишок
ПАСК	Стеаторея (11—17 г/сут), гипохолестеринемия, нарушение всасывания витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты, d-ксилозы, железа	Имеющееся структурное сходство между ПАСК и фолиевой кислотой приводит к конкурентному торможению механизма проникновения витамина В ₁₂ через кишечный эпителий в кровь
холестирамин	Нарушение всасывания	Образование невсасыва-

Лекарственные препараты	Вызываемый эффект	Механизмы нарушения всасывания
	витамина В ₁₂ , d-ксилозы, каротина, электролитов, железа, сахара, витамина К, вызывает кровотечения, остеомалацию	Ющихся комплексов с желчными кислотами, которые необходимы для метаболизма многих питательных веществ
Цитостатики (колхицин, метатрексат, аминоптерин и другие антагонисты фолиевой кислоты)	Нарушение всасывания витамина В ₁₂ , d-ксилозы, каротина; стеаторея	Развитие отека и круглоклеточной инфильтрации ворсинок, угнетение внутреннего фактора (гастромукопротеина)
Бигуаниды (синтетические пероральные гипогликемические препараты)	Нарушение всасывания глюкозы, d-ксилозы, витамина В ₁₂ , аминокислот и жиров	Усиление тканевых эффектов инсулина, изменение скорости окислительного фосфорилирования в митохондриях
Алюминия гидроксид	Торможение всасывания пищевых фосфатов, приводящее к остеомалации, слабоумию и анорексии Угнетение всасывания витамина А, железа	Изменение физико-химических свойств лекарственных препаратов и функций пищеварительного тракта Образование нерастворимого комплекса антацида с железом
Контрацептивы	Нарушение всасывания и усвоение фолиевой кислоты	
Противосудорожные, барбитураты, нейролептики	Нарушение всасывания и утилизации фолиевой кислоты, витамина В ₁₂ , d-ксилозы	
Сердечные гликозиды (дигитоксин)	Уменьшение всасывания глюкозы	Нарушение транспорта глюкозы через стенку кишок
Триамтерен	Нарушение всасывания фолиевой кислоты	
Маннитол	Нарушение всасывания глюкозы, стеаторея	
Кальция карбонат	Стеаторея	

кишок водных растворов глюкозы, гликокола, а адреналин — воды, но не изменяет всасывание глюкозы, аминокислот и жиров. Тироксин повышает всасываемость воды, глюкозы, липидов. Усиление всасывания отмечается под влиянием местно действующих раздражающих веществ, возбуждающих движение ворсинок.

Сводные данные по нарушению всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте под влиянием лекарственных средств представлены в табл. 17.

ВЛИЯНИЕ ПИЩИ И СОДЕРЖАЩИХСЯ В НЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Некоторые пищевые продукты содержат фармакологически активные вещества, что может оказывать влияние на фармакодинамику принимаемых одновременно с такими пищевыми продуктами лекарственных средств. Вместе с тем характер питания больного (особенно количественный и качественный состав белков пищи) может оказывать существенное влияние на биотрансформацию лекарственных препаратов в организме. Последнее обусловлено следующими моментами (К. Н. Наджимутдинов, П. С. Кац, 1986; T. Campbell, J. Hayes, 1976; A. Conpeu и соавт., 1977): 1) пища является поставщиком веществ, необходимых для построения всех компонентов системы метаболизма; 2) многие питательные вещества и их метаболиты подвергаются транспорту и ферментативным превращениям при участии тех же ферментов, что и лекарственные средства; 3) питательные вещества влияют на окисление ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств, осуществляемое оксидазами смешанных функций эндоплазматического ретикула.

Из фармакологически активных веществ, которые могут оказывать влияние на эффективность ряда лекарственных средств, содержащихся в пище, наибольший интерес представляют биогенные амины (тирамин, гистамин, дофамин), прогватрин, некоторые ферменты, витамины, оксалаты.

Такие пищевые продукты, как твердые сыры, сельдь, куриная печень и ряд других, богаты тирамином и другими биогенными аминами (табл. 18). Лекарства, угнетающие катаболизм катехоламинов — ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) или потенцирующие высвобождение амфетамина и его производных, при сочетании с пищевыми продуктами, которые содержат биогенные амины, могут усиливать сосудосуживающее и гипертензивное действие этих соединений (E. Glazener, 1974; I. Griffin, P. D'Arcy, 1979; J. Saulnier, M. Talbert, 1986). В норме (у здоровых) тирамин и другие амины инактивируются моноаминоксидазами в слизистой оболочке пищеварительного тракта в результате окислительного дезаминирования. В связи с этим при сочетании ИМАО и продуктов с высоким содержанием биогенных аминов развиваются гипертонические кризы и ряд осложнений, связанных с прессорным эффектом аминов: сильная головная боль, тахикардия, резкое

Сыр «Камамб»
Сыр «Бри»
Сыр «Чеддер»
Сыр «Эмментал»
Сыр «Рокфор»
Сыр «Пармезан»
Сыр «Стилтон»
Экстракт дрожжей
Рыба соленая
Сельдь маринованная

Мясной экстракт
Говяжья печень
Пиво
Бананы, пюре
» кожура
Ананасы
Сок ананасный
Томаты
Сливы (красные)
Апельсины
Виноградное вино
Шампанское

повышение
лияниям, по
вые продук
прокарбазин
дуются исклю
Некоторые
содержат ве
идное дейст
применение з
цию щитови
фект последн
Витамины
оказывают в
препаратов.
(капуста, то
спаржа), сн
гов, так как
К. Поэтому п
тами реком

Т а б л и ц а 18. Содержание некоторых биогенных аминов в пищевых продуктах, мг на 100 г (А. А. Покровский, 1979)

Продукты	Тирамин	Дофа	Норадреналин	Серотонин
Сыр «Камамбер»	2—200			
Сыр «Бри»	0—20			
Сыр «Чеддер»	12—150			
Сыр «Эмментальский»	2,5—100			
Сыр «Рокфор»	2,7—52			
Сыр «Пармезан»	0,4—29			
Сыр «Стилтон голубой»	до 217			
Экстракт дрожжей	0—250			
Рыба соленая сухая	0—27			
Сельдь маринованная	В среднем 300			
Мясной экстракт	9,5—30			
Говяжья печень	9—30			
Пиво	0,2—1,1			
Бананы, пульпа	0,7	0,8	0,2	2,8
» кожура	6,5	70,0	1,2	5—10
Ананасы				2
Сок ананасный	0,04			2,5—3,3
Томаты	0,4		Следы	1,2
Сливы (красные)	0,6			1
Апельсины	10			
Виноградное вино	0—2,5			
Шампанское	0,05			

повышение АД, что приводит к внутричерепным кровоизлияниям, появлению сыпей, диареи. Поэтому данные пищевые продукты при приеме лекарств (ИМАО, изониазида, прокарбазина, амфетамина и его производных) рекомендуется исключать из диеты.

Некоторые овощи, (капуста, листовой салат, редька) содержат вещество прогватрин, оказывающий антитиреоидное действие (Д. Г. Узбекова и соавт., 1988). Совместное применение этих овощей с препаратами, снижающими функцию щитовидной железы, усиливает терапевтический эффект последних.

Витамины, содержащиеся в пище, также в ряде случаев оказывают воздействие на фармакологический эффект ряда препаратов. Пищевые продукты, содержащие витамин К (капуста, томаты, репа, зеленый горошек, салат-латук, спаржа), снижают эффективность оральных антикоагулянтов, так как последние являются антагонистами витамина К. Поэтому при проведении курса лечения антикоагулянтами рекомендуется не применять перечисленные выше продукты (из-за возможности увеличения времени кровотечения). Многие ферментативные реакции осуществляются

в процессе декарбоксилирования при участии кофермента пиридоксальфосфата. В организме витамин В₆ при фосфорилировании превращается в пиридоксальфосфат и в этой форме активно участвует в обмене аминокислот, а также в трансформации леводопы в дофамин (J. Saulnier, M. Talbert, 1986). Витамин В₆ и продукты, содержащие его (злаки, мясо, рыба дрожжи), не рекомендуют назначать одновременно с леводопой, так как эффект последней при этом уменьшается. Употребление продуктов, содержащих большое количество аскорбиновой кислоты, повышает эффективность кортикостероидов, гемостатиков (М. К. Кевра, Е. С. Хотько, 1987). Использование же в пище овощей, содержащих большое количество фолиевой кислоты, уменьшает эффективность сульфаниламидов, ПАСК, метотрексата. Ряд пищевых продуктов содержат ферменты, ускоряющие распад витаминов. Огурцы, кабачки, петрушка содержат большое количество аскорбатоксидазы, катализирующей реакцию окисления аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и далее в дикетогулоновую кислоту. В сырой пресноводной и морской рыбе содержится тиаминназа, вызывающая гидролитическое разложение тиамина.

Продукты, содержащие серу (яйца и др.), способствуют образованию метгемоглобина при одновременном приеме сульфаниламидов. Лекарственные средства, содержащие серу, при взаимодействии с ионами железа и других тяжелых металлов, имеющих в пище, образуют нерастворимые осадки.

Обильная мясная или растительная пища изменяет рН мочи и, следовательно выведение из организма лекарств (представляющих собой слабые кислоты или основания) и их биоэффекты (G. Czok, 1980). Пища, содержащая большое количество щелочных эквивалентов (молоко, овощи, фрукты и ягоды), способствует выведению из организма и ослабляет действие кислых лекарственных веществ (салицилатов, фенобарбитала, фенилбутазона), но усиливает действие оснований. Пищевые продукты, богатые кислыми эквивалентами (мясо, яйца, сыр, хлеб, зерно-мучные изделия, сливы, клюква), напротив, усиливают действие кислых фармакологических средств и ослабляют основные (М. Ф. Нестерин, В. А. Конышев, 1980; L. Ruzynska, 1978). В основе указанных явлений лежит противоположное влияние на процессы биотрансформации в печени. Диета, богатая растительными компонентами (брюссельской и белокочанной капустой), стимулирует биотрансформацию фенаcetина, барбитуратов, нозепама, перораль-

Таблица 19. Использование диеты для профилактики побочных реакций (С. С. Хмелевская, В. И. Джемайло, 1987)

Лекарственные препараты	Необходимая диета
Дихлотиазид (гипотиазид), дезоксикортикостерон-триметилацетат, сердечные гликозиды, этакриновая кислота (урегит) Никотиновая кислота	Богатая калием (картофель, абрикосовый и морковный соки, орехи, яблоки, изюм, персики, инжир, курага и другие сухофрукты) Богатая метионином (творог) или одновременный прием липотропных препаратов
Метиландростендиол и другие анаболические препараты Парацетамол (ацетамонофен) Амидопирин, гексабарбитал Препараты лития Кортикотропин	Богатая белками и пищевым кальцием (молочные продукты) Богатая белками Богатая витаминами Богатая солями натрия Богатая овощами, фруктами (калий), белками
Пропермил	Содержащая творог, рыбу, овсяную кашу, фасоль, свежие овощи и фрукты
Дисульформин Полимиксин М Магурлит	Бедная белками Бедная балластными веществами Бедная пуриновыми основаниями (колбасные изделия, грибы, бобовые растения). Обильное питье
Динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты Бутадион	Со сниженным содержанием кальция Бедная натрий хлоридом

ных антикоагулянтов (Р. D'Arcy, 1984; Е. Pantuck и соавт., 1984).

Рыбная диета удлиняет время кожного кровотечения у здоровых добровольцев, принимающих ацетилсалициловую кислоту (М. Thorngren и соавт., 1983). В настоящее время интенсивно изучаются вопросы конкуренции за участки связывания белков плазмы крови (альбуминов) между ингредиентами пищи и лекарственными веществами либо их метаболитами (С. Deby, 1984).

Неблагоприятное для организма нарушение баланса калия вызывают многие диуретики (дихлотиазид, фуросемид, маннитол), кортикостероидные препараты, вызывая необходимость дополнительного введения этого катиона путем соответствующей диеты и калийсберегающих препаратов. Пациентам, получающим антогонисты альдостерона (спиронолактон), наоборот, целесообразно назначать диету с ограничением калия. При приеме ацетилсалициловой кислоты и бобовых возникают или усугубляются явления фавизма (D. Friend, 1973). Следует отметить, что, назначая

Таблица 20. Ограничение приема продуктов для профилактики нежелательных реакций (С. С. Хмелевская, В. И. Джемайло, 1987)

Лекарственные препараты	Продукты, употребление которых в период лечения исключается
Ипразид, карбоксазид, ниаламид (нуредаль), паргиллин, фенелзин и другие ингибиторы МАО	Сыр, брынза, печень цыплят, крепкий кофе, томатный сок, маринованная и копченая сельдь, бананы, бобовые, вина (рислинг, херес)
Тироксин, тиреоидин, препараты йода	Капуста, редька и подобные им овощи
Гипотензивные средства	Земляника, калина, плоды рябины, свекла
Изониазид	Треска
Аминазин, амидопирин, анорексигенные препараты, антидиабетические бигуаниды, антипирин, тетрациклины, производные имидадокислот	Колбаса, ветчина и другие копчености, консервированные нитритами или нитратами, а также овощи, выращенные с использованием их как удобрений
Антикоагулянты	Салат, шпинат, зеленые томаты, свежая печень, белокочанная капуста и другие продукты, содержащие витамин К
Триомбрин (верографин, триомбраст, урографин), билимин (билиоптин, натрия йоподат, урографин-натрий)	Молочные продукты, фрукты, овощи, салаты, копчености, черный хлеб грубого помола (свежеиспеченный)
Микалит (лития карбонат)	Соленые, острые блюда, крепкие напитки (кофе)
Глибутид (адебит), диакарб (диамокс), салицилаты, налидиксовая кислота, нитрофураны	Фруктовые соки, содержащие кислоты

или ограничивая некоторые пищевые продукты, можно влиять не только на эффективность проводимой фармакотерапии, но и свести на нет ряд возникающих при ней побочных эффектов (табл. 19, 20).

Избыток или недостаток в пище некоторых минеральных солей, микроэлементов и других веществ может также изменить эффективность лекарственной терапии (М. К. Кевра, Е. С. Хотько, 1987). Так, употребление соленых продуктов повышает прессорный эффект биогенных аминов и уменьшает гипотензивное действие резерпина, гипотиазида, нитропрусида натрия. При недостатке в пище меди понижается активность гексобарбитал-оксидазы в печени, что приводит к замедлению метаболизма гексобарбитала и увеличению продолжительности сна в 3 раза. Назначение же пищевого рациона с достаточным содержанием меди способствует нормализации активности ферментов и восстановлению чувствительности организма к гексобарбиталу. Некото-

рые вещества, содержащиеся в пище, могут подавлять утилизацию минеральных элементов (в первую очередь кальция, железа, цинка и др.), образуя труднорастворимые комплексы с металлами и другими биологически активными веществами. Это прежде всего фитин и щавелевая кислота. Высокое содержание фитина в злаковых и бобовых продуктах, пшеничной муке, кукурузе, орехах ведет к уменьшению поступления в организм кальция, железа, магния, цинка. При использовании продуктов, содержащих много щавелевой кислоты (шпинат, портулак, щавель, ревень и др.), и одновременном приеме лекарственных средств — солей кальция образуются практически нерастворимые в воде комплексы. Свекла, земляника, калина, плоды черноплодной рябины содержат активные вещества, снижающие АД (Д. Г. Узбекова и соавт., 1988). Употребление их в большом количестве (свекольный, рябиновый соки) вместе с гипотензивными средствами может вызвать резкое снижение АД вплоть до коллапса. Левомецетин, неомецин повышают всасывание магния, тетрациклины — отложение цинка в печени (В. К. Бауман, 1977).

Нитриты часто синтезируются из нитратов, содержащихся в слюне под влиянием жирной и обильной пищи. Процесс трансформации нитратов в нитриты также результат деятельности флоры кишок. В условиях эксперимента очень многие лекарства — циметидин, пиперазин, трициклические антидепрессанты, антигистаминные, толбутамид (орабет), фенамин (амфетамин), туберкулоостатик этамбутол — проявляют свойства нитрозаминов (J. Saulnier, M. Talbert, 1986). Однако экстраполяция этих свойств в условиях живого организма не доказана.

Таким образом, знание практическими врачами основных аспектов проблемы лекарственно-пищевых взаимодействий позволит им в ряде случаев повысить эффективность фармакотерапии и избежать нежелательных реакций.

Учитывая противоречивость рекомендаций по приему лекарств в зависимости от приема пищи, и особенно о необходимости запивать их различными жидкостями, хотелось бы остановиться на следующих основных моментах. Объем жидкости, принимаемой одновременно с лекарством, может оказать значительное влияние на всасывание лекарственных препаратов. С физической точки зрения, всасывание должно проходить быстрее из концентрированных растворов, чем из разбавленных. Однако факты свидетельствуют об обратном. В эксперименте было показано, что при пероральном приеме различных лекарственных средств кислотного или основного характера биодоступность выше при приеме раз-

бавленных растворов, чем концентрированных при той же дозе препаратов. Аналогичным образом изменялась интенсивность специфического фармакологического действия ряда препаратов, например фенobarбитала натрия, кислоты ацетилсалициловой. Объем принимаемой жидкости в меньшей степени отражался на всасывании ампициллина и не влиял на всасывание тетрациклинов. Увеличение биодоступности из разбавленных растворов объясняют более быстрым опорожнением желудка, вызванным большим количеством выпитой жидкости. Это явление было исследовано у людей на примере кислоты ацетилсалициловой, эритромицина, теофиллина. Скорость всасывания, характеризующаяся временем достижения максимальной концентрации препарата в крови, достоверно не зависит от объема жидкости. Однако максимальная и кажущаяся начальная концентрации, характеризующие степень биодоступности, существенно зависят от объема принимаемой вместе с лекарством жидкости. Различия, наблюдаемые во всасывании лекарств, обусловленные большим или малым объемом воды, прямо зависят от растворимости в воде исследуемых лекарств. Эритромицин очень ограниченно растворим в воде и его применение приводит к значительному увеличению биодоступности. Для более водорастворимых кислоты ацетилсалициловой и амоксициллина общая биодоступность изменяется незначительно, хотя максимальная концентрация этих соединений с применением большого объема запиваемой жидкости также возрастает.

Помимо количества запиваемой жидкости очень большое значение имеет и ее качественный состав (Д. Г. Узбекиова и соавт., 1988; J. Saulnier, M. Talbert, 1986).

Чай, кофе. Содержащийся в них кофеин изменяет всасывание действующего начала некоторых лекарств за счет увеличения его растворимости (например, эрготамина), повышения кислотности желудочного содержимого. Нейролептики хлорпромазин (плегوماзин, пропалфенин) и галоперидол, смешиваясь с кофе или чаем, могут осаждаться, в связи с чем сильно замедляется интенсивность всасывания этих лекарств. Кофе способствует быстрому выведению лекарств с мочой, увеличивает плазматический пик теофиллина и задерживает катаболизм последнего в печени.

При заживании чаем или кофе лекарственных средств возможно взаимодействие между ними и кофеином, теофиллином, дубильными и вяжущими веществами (танин), содержащимися в этих напитках. Например, кофеин, находящийся в чае, потенцирует фармакологический эффект ненаркотических анальгетиков (парацетамола, кислоты аце-

тилсалициловой). Кофе способствует более быстрому выведению с мочой тех лекарственных средств, которые выделяются путем фильтрации в почечных канальцах (ампициллин, стрептомицин и др.). В данном случае теofilлин, содержащийся в кофе, расширяет сосуды почечных клубочков и усиливает диурез. При назначении в качестве снотворных барбитуратов (барбитала, фенобарбитала) рекомендуют запивать их стаканом теплого, некрепкого чая как для лучшего всасывания, так и для более полного проникновения препарата в мозг (кофеин «разрыхляет» гематоэнцефалический барьер). В чае (особенно крепко заваренном и прокипяченном) много танина, различных дубильных веществ, которые образуют труднорастворимые соединения с аминазином, галоперидолом, препаратами, содержащими алкалоиды (папаверин, морфин, кодеин, атропин). Идроциламид является ферментативным ингибитором метаболизма кофеина в печени. При запивании чаем или кофе этого препарата возможны тяжелые нейропсихические осложнения — возбуждение, бессонница. Аналогичные, но менее тяжелые осложнения описаны в случае применения сочетаний кофеин + циметидин, кофеин + оральные контрацептивы. При сочетании производных ксантина с ИМАО у некоторых больных появляется головная боль и повышается АД.

Молоко. Как уже указывалось ранее, наличие в молоке казеината кальция препятствует всасыванию тетрациклина и линкомицина вследствие хелатообразования. При приеме с молоком возникает опасность преждевременного растворения кислотоустойчивой оболочки ряда препаратов (панкурмена, панкреатина, бисакодила, солей калия), что приводит к их преждевременному разрушению. Наличие липидов в молоке способствует быстрому растворению жирорастворимых лекарств, но замедляет растворение веществ с высоким коэффициентом соотношения масло/вода. Лекарства, которые дают детям, часто смешивают с молоком в бутылочке с соской, что может привести к неправильному дозированию вследствие неполного введения ребенку предусмотренного объема и адсорбции действующего начала лекарства на соске или стенках бутылочки. Молоко может также модифицировать действующее начало (биодоступность цефалексина и пенициллина У при приеме с молоком уменьшается). Молоком целесообразно запивать лекарственные средства, раздражающие слизистую оболочку пищеварительного тракта, которые не связываются с белками и кальцием молока, а также не изменяют свою активность при рН молока, равном 6,4. К ним относят

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

В пожилом возрасте доставка питательных веществ и состояние питания могут оказывать влияние на резорбцию, распределение и метаболизм лекарственных средств. У пожилых пациентов отмечаются изменения фармакокинетики и фармакодинамики ряда лекарственных препаратов (Н. Vöhringer, F. Keller, 1986). Отличия в фармакокинетике лекарств у них определяются в основном физиологическими изменениями в пищеварительном тракте и влиянием сопутствующих заболеваний. Возрастные особенности фармакокинетики могут проявляться как в процессе всасывания, так и в фазе распределения (вследствие уменьшения содержания воды в организме, увеличения массы жировой и соединительной тканей, нарушений белкового связывания, гемодинамических нарушений), метаболизма (вследствие снижения массы печени и активности метаболизирующих ферментов) и экскреции (из-за ослабления экскреторной функции почек) лекарственных средств (J. Blumberg и соавт., 1985).

Морфологически возрастные изменения органов пищеварительного тракта у пожилых проявляется главным образом атрофическими процессами. Функциональные нарушения выражаются в снижении активности секреторного аппарата различных отделов пищеварительного тракта и других изменениях (А. И. Тенцова, 1979; Д. Ф. Чеботарев, 1986; И. П. Замотаев, 1990; P. Lamy, 1982; J. Kiechel и соавт., 1983; R. Weiner и соавт., 1983; W. Abrams, 1985; P. Welling, 1985; P. Holt, 1987; B. Ljungberg, I. Nilsson-Ehle, 1987; H. Mapp и соавт., 1988).

Так, у пожилых людей заметно уменьшается секреция слюнных желез (сухость во рту, затруднения при глотании). Отмечаются выраженные изменения зубов и жевательного аппарата. На фоне общих атрофических процессов в деснах и альвеолярных отростках выпадают зубы. Все это затрудняет акт жевания и ведет к видоизменению пищевого комка, поступающего в нижележащие отделы пищеварительного тракта. С возрастом снижается кислотообразующая функция слизистой оболочки желудка, возникает гипоацидитас, а в 40 % случаев — ахлоргидрия. Так как всасывание лекарств сопряжено с их диссоциацией, то в условиях ахлоргидрии лекарства с кислыми свойствами всасываются слабее, а с основными — более полно и ускоренно. Поэтому эфедрин, обладая основными свойствами, дает эффект у лиц пожилого возраста в более низких дозах, чем у лиц

среднего возраста. С возрастом количество желудочного секрета как у мужчин, так и у женщин равномерно снижается (около 12 % за десятилетие); снижается также активность ферментов (И. В. Давыдовский, 1966). Замедленное опорожнение желудка у престарелых ведет к более медленному всасыванию лекарственных средств в тонкой кишке.

Изменения всасывания являются наиболее существенным моментом, который необходимо учитывать при фармакотерапии больных старческого возраста. В пищеварительном тракте нарушения процесса всасывания могут усугубляться явлениями застоя и хронической патологии органов пищеварения (гастриты, гепатиты, дискинезии желчных путей, панкреатиты, энтероколиты, нарушения моторной функции кишок и т. д.). Взаимодействие лекарственных средств в процессе всасывания в пищеварительном тракте играет важную роль в гериатрической клинике. В связи со снижением кислотности желудочного содержимого уменьшается всасывание слабых кислот (салицилатов, барбитуратов, фенилбутазола, антикоагулянтов, нитрофуранов, некоторых сульфаниламидов) и повышается всасывание оснований — морфина, амидопирина, хинидина и др. (Л. П. Купраш, В. И. Джемайло, 1987). Поэтому антацидные средства (препараты магния, алюминия и др.), снижая кислотность желудочного содержимого, еще более замедляют всасывание в желудочно-кишечном тракте лекарств, относящихся по химической структуре к кислотам. Препараты опия (морфин, кодеин), замедляя моторику кишок, значительно снижают скорость всасывания принятых с ними препаратов. Почти 40 % лиц пожилого возраста получают нейролептики и антидепрессанты, которые в результате холинолитического действия ослабляют перистальтику желудка и кишок, увеличивают процент всасывания одновременно принимаемых лекарств, что повышает опасность развития токсических осложнений.

У пожилых изменяется состав микрофлоры кишок. Очень часто отсутствуют энтерококки, кишечная палочка не обнаруживается или обладает слабой ферментативной активностью. Появляются штаммы типа *Paracoli*, а также много гнилостных форм типа *Clostridium*. Исчезновение молочно-кислых бактерий косвенно сказывается на развитии гнилостных процессов в кишках (И. В. Давыдовский, 1966). Из-за атрофии слизистой оболочки кишок снижаются ферментативные процессы. Поэтому всасываемость лекарств посредством активного транспорта у лиц пожилого возраста снижена, а осуществляемая посредством пассив-

Т а б л и ц а 21. Физиологические и патологические изменения органов пищеварительного тракта и их фармакокинетические и терапевтические последствия у гериатрических больных (по W. Ritschel, 1977)

Изменения, последствия	Проявления
Физиологические и патологические изменения	Понижение секреции, ослабление моторики желудка и кишок
Органические последствия	Изменение pH содержимого желудка, понижение скорости эвакуации из желудка
Фармакокинетические последствия	Изменение скорости растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул, замедление поступления их в тонкую кишку, понижение скорости всасывания
Терапевтические последствия	Увеличение времени до наступления эффекта, понижение эффекта, увеличение продолжительности действия лекарства

ной диффузии не отличается от таковой у лиц зрелого возраста (И. П. Замотаев, 1990).

Изменения поджелудочной железы относятся к истинной атрофии или к ложной гипертрофии, когда атрофия сочетается с заместительным ожирением. Аминолитическая и липолитическая активность панкреатического сока незначительно уменьшается, протеолитическая активность к 60—70 годам становится очень низкой. К 70 годам заметно атрофируется печень (Д. Ф. Чеботарев, 1982). Обобщенные данные представлены в табл. 21.

Определенное значение может иметь и полипрагмазия. С возрастом отчетливо возрастает частота заболеваний. Так, у гериатрического больного в среднем 4 заболевания, часто даже больше. Сочетанность патологии с возрастом увеличивается. По данным Д. Ф. Чеботарева (1982), только 30 % больных в возрасте 60 лет и старше имеют одно заболевание, 40 % — два заболевания, остальные — по 3—5 и больше. Это, конечно, влияет на количество применяемых медикаментов и их взаимодействие между собой и с пищей (J. Fabre и соавт., 1985).

По данным W. Kruse (1985), 85 % амбулаторных и 95 % стационарных больных пожилого возраста принимают лекарственные средства. При обследовании случайно отобранных 400 больных оказалось, что только 7 % не принимают никаких препаратов. Лицам пожилого возраста одновременно назначают до 4—6 и более лекарственных средств. Ча-

сто это приводит к нежелательным реакциям пищеварительного тракта и других систем (D. Roe, 1988). У пожилых больных при лечении дигоксином сердечной недостаточности и/или аритмии часто возникают тошнота и анорексия из-за нарушения процесса деградации белков и всасывания продуктов их расщепления, что приводит к снижению массы тела. Петлевые диуретики фуросемид и этакриновая кислота вызывают тошноту, анорексию, потерю с мочой кальция, магния, кальция, усиливают скорость развития остеопороза. Тиазидные диуретики длительного действия вызывают у пожилых больных гипокалиемию, гипергликемию, гиперхолестеринемию, гиперкальциемию, повышение в крови концентрации мочевой кислоты. Калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен, спиронолактон), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента при сочетании с НПВЛС или препаратами, содержащими калий, могут вызывать развитие гиперкалиемии. При уменьшении у пожилых больных клубочковой фильтрации и снижении в крови концентрации альбуминов увеличивается в крови концентрация пропранолола, метопролола, атенолола, лабеталола и повышается риск токсического действия бета-адреноблокаторов на ЦНС. У пожилых больных диета с высоким содержанием белка за счет конкурентного действия аминокислот уменьшает всасывание метилдофа из пищеварительного тракта. Вазодилататоры (миноксидил) увеличивают задержку в организме пожилых больных натрия и воды, если содержание натрия в диете превышает 2 г/сут. Гидралазин нарушает всасывание в пищеварительном тракте витамина B₆, что может привести к развитию нейропатии. Витамин E потенцирует антикоагулянтное действие антагонистов витамина K. Антацидные препараты, повышая pH мочи, усиливают канальцевую реабсорбцию хинидина. Холестирамин угнетает всасывание в пищеварительном тракте витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Клофибрат у пожилых больных повышает риск развития холелитиаза и острого панкреатита.

Исследования взаимодействия лекарств и пищи у пожилых, к сожалению, проводятся несистематически, полученные результаты фрагментарны, что не позволяет до настоящего времени составить цельную картину подобных взаимодействий. Так, известное, соответствующее возрасту замедление эвакуации пищи из желудка пожилых может обуславливать замедление всасывания лекарственных средств. Латентный дефицит питания у пожилых больных может приводить к ухудшению обмена лекарств. Например, у больных пожилого возраста с физиологическим гиповитаминозом кислоты аскорбиновой полупериод выделения ан-

типирина и клиренс по-
значительно ниже или
ства уменьшают у по-
петит и вообще интере-
у пожилых измене-
При старении измене-
тела, жира и общего
шечная масса тела уме-
увеличивается на 10-
на 10-15 %, а после
тарев, 1986). Особенно
люлярной жидкости. Э-
пределения водо- и
средств (И. П. Замота-
но чувствителен к деф-
жидкости. Ответная ре-
у здорового пожилого

Из лекарственных ф-
ного введения в гериат-
летки, порошки, капсу-
Поскольку при старен-
тельном тракте изм-
вия для максимальной
из лекарственных форм
гается, в первую очере-
жима приема лекарств
средств резорбтивного
ционально принимать з-
чается возможное взаи-
с пищей. В случае прие-
чается или значительно
действие на них пищева-

Средства, предназна-
рационально принимат-
держат во рту, чтобы с-
буждение вкусовых нер-
более эффективному ре-
го центра, усилению д-
лез.

При недостаточной
местительной терапии (с-
дочный сок и др.) целесо-
При недостаточности сер-
железы и кишечного пи-
терапии

типирина и клиренс после 14-дневного приема витамина С значительно ниже или выше. Некоторые психотропные средства уменьшают у пожилых, в отличие от молодых, аппетит и вообще интерес к пище. К адекватному питанию у пожилых относится и достаточная доставка жидкости. При старении изменяется соотношение мышечной массы тела, жира и общего содержания воды. С 25 до 60 лет мышечная масса тела уменьшается на 20 %, количество жира увеличивается на 10—20 %, содержание воды снижается на 10—15 %, а после 75 лет — на 18—20 % (Д. Ф. Чеботарев, 1986). Особенно уменьшается количество экстрацеллюлярной жидкости. Эти сдвиги определяют условия распределения водо- и жирорастворимых лекарственных средств (И. П. Замотаев, 1990). Пожилой человек особенно чувствителен к дефициту или колебанию потребления жидкости. Ответная регуляция замедленная, так как уже у здорового пожилого человека чувство жажды уменьшено.

Из лекарственных форм, предназначенных для перорального введения в гериатрической практике, используют таблетки, порошки, капсулы, жидкие лекарственные формы. Поскольку при старении процессы всасывания в пищеварительном тракте изменяются, необходимо создать условия для максимальной абсорбции лекарственных веществ из лекарственных форм (А. И. Тенцова, 1979). Это достигается, в первую очередь, соблюдением рационального режима приема лекарств. Так, большинство лекарственных средств резорбтивного действия пожилым пациентам рационально принимать за 30 мин до еды. При этом исключается возможное взаимодействие лекарственных веществ с пищей. В случае приема лекарств натощак также исключается или значительно ограничивается отрицательное воздействие на них пищеварительных соков.

Средства, предназначенные для повышения аппетита, рационально принимать перед едой и как можно дольше держать во рту, чтобы обеспечить наиболее длительное возбуждение вкусовых нервных окончаний. Это способствует более эффективному рефлекторному возбуждению пищевого центра, усилению деятельности пищеварительных желез.

При недостаточной желудочной секреции препараты заместительной терапии (хлористоводородная кислота, желудочный сок и др.) целесообразно назначать во время еды. При недостаточности секреторной функции поджелудочной железы и кишечного пищеварения средства заместительной терапии (панкреатин, панзинорм и др.) рационально принимать за 5—10 мин до еды, чтобы они попали в двенад-

пределения лекарственных веществ в организме. Изменение скорости абсорбции лекарственных веществ в пожилом и старческом возрасте связано с уменьшением абсорбционной поверхности пищеварительного тракта, сокращением объема внутрибрюшной циркуляции крови, повышением рН содержимого желудка и замедлением перистальтики кишок. На этапе распределения лекарственных веществ возрастные особенности фармакокинетики могут быть обусловлены относительным увеличением массы жировой ткани и уменьшением массы мышц. При этом величина кажущегося объема распределения липидорастворимых лекарственных веществ возрастает. Большая вариабельность фармакокинетических параметров у пожилых является одной из причин, определяющих особенности взаимодействия между пищей и лекарственными веществами и влияние их на развитие фармакотерапевтического эффекта.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ У ДЕТЕЙ

При исследовании процессов всасывания лекарственных веществ обнаружено, что они зависят также от возраста и состояния организма (А. И. Тенцова и соавт., 1983; И. В. Маркова, В. И. Калиничева, 1987). Одни лекарственные средства (витамины А, Е, В₂ и др.) всасываются в организме детей хуже, чем взрослых, другие (теофиллин) лучше. Одни мало инактивируются в организме (левомицетин), другие (салицилаты, парацетамол) — активнее. У детей из-за менее кислой среды в желудке усиливается всасывание основных и уменьшение всасывания кислых лекарственных средств (L. Goodyer и соавт., 1987). Сульфаниламиды хорошо и полностью всасываются у преждевременно родившихся детей (недоношенных) и значительно хуже у детей других возрастных групп. Особенности лекарственного лечения, всасывания и распределения лекарств у детей отмечены в ряде работ (А. И. Тенцова и соавт., 1983; А. П. Викторов, Н. С. Коваленко, 1986; И. В. Маркова, В. И. Калиничева, 1987; С. Ш. Шамсиев, В. А. Еренков, 1988; В. А. Гусель, И. В. Маркова, 1989; R. Brus, 1978; S. Menta, 1986; D. Reinhardt, G. Kusenbach, 1986; H. Wong, 1987).

Большая группа лекарств в детской практике вводится в основном перорально. Однако этот метод имеет ряд существенных недостатков (А. И. Тенцова, 1983): трудность (иногда и невозможность) уговорить ребенка принять ле-

карство внутрь; влияние вкуса, запаха и цвета лекарства на психоэмоциональное состояние ребенка; зависимость скорости всасывания лекарственных средств от степени наполнения пищеварительного тракта и многих других факторов.

Детский организм имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, проявляющихся своеобразной реакцией на введение лекарств. В связи с тем что с физиологической точки зрения детям до 7 лет нежелательно принимать перорально твердые лекарственные формы (таблетки, гранулы, капсулы), целесообразно назначать жидкие лекарственные формы (растворы, настои, отвары, слизи, эмульсии, микстуры), на которые в целом приходится около 70 % (В. И. Прокопишин и соавт., 1982). В то же время пероральное назначение лекарств в детском, особенно в раннем детском возрасте, порождает ряд проблем, связанных со вкусом, запахом, цветом лекарств, их абсорбцией, терапевтической активностью и др.

Возрастные особенности оказывают существенное влияние как на процессы взаимодействия пищи и лекарственных веществ, так и на его медико-биологические последствия. Так, у грудных детей кормление ограничивает всасывание эуфиллина, дигоксина, фенобарбитала, D(+)-ксилозы, II(+)-арабинозы (И. В. Маркова, Н. П. Шабалов, 1984). В результате этого в плазме крови новорожденных возникают меньшие концентрации многих лекарственных веществ после введения им равной со старшими детьми дозы на единицу массы тела. Следствием этого является медленно развивающийся фармако-терапевтический эффект.

Для организма новорожденных характерны более низкая кислотность желудочного сока, сниженная связывающая способность белков крови и уменьшенное их количество, наличие в крови повышенных количеств билирубина, свободных жирных кислот, гормонов, низкая активность ферментных систем, недостаточная функциональная возможность выделительных органов (R. Brus, 1978). Это способствует всасыванию синтетических пенициллинов и затрудняет всасывание люминала, налидиксовой кислоты, парацетамола и т. д.; у новорожденных слабее связываются белками крови салицилаты, дифенин, барбитураты, дигоксин и т. д.

Недостаточное развитие в слизистой оболочке кишок новорожденных, особенно недоношенных, ферментных систем, участвующих в активном транспорте, приводит к уменьшению всасывания витаминов А, Е, В₂. С другой стороны, незрелость моноаминоксидазной, глюкуронидазной систем ограничивает образование полярных метаболитов хуже, чем

исходное вещество, растущих. Вместе с тем у детей и соавт., 1987).

У детей, особенно в раннем возрасте, всасывание лекарственных средств недостаточно интенсивно из-за особенностей строения тонкой, нежной, содержащей мало кровеносных сосудов, слизистой оболочки кишечника. С возрастом всасывание лекарственных средств усиливается.

При всасывании лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте большое значение имеет состояние слизистой оболочки желудка и кишечника. У новорожденных в раннем возрасте содержание желудочного сока и активность ферментов снижены. Поэтому всасывание некоторых лекарственных средств, например ампициллина, инактивируется. В более позднем возрасте всасывание некоторых лекарственных средств может быть затруднено из-за повышенной кислотности желудочного сока и наличия в нем слизи.

Величина рН желудочного сока в первые 24 часа жизни новорожденного повышается, освобождаясь от пищи. В период новорожденности и раннего детства активность желудочной и кишечной моторики снижена. В период расщепления пищи всасывание лекарственных средств происходит хуже, чем у взрослых.

Поскольку у детей всасывание лекарственных средств происходит хуже, чем у взрослых, то для достижения терапевтического эффекта необходимо увеличивать дозы. В связи с этим всасывание лекарственных средств из пищеварительного тракта у детей затруднено.

исходное вещество, растворяющихся в липидах и всасывающихся. Вместе с тем у маленьких детей абсорбция лекарственных средств может быть меньше в связи со сравнительно меньшей поверхностью слизистой оболочки (А. Ходера и соавт., 1987).

У детей, особенно новорожденных и грудных, лекарства достаточно интенсивно всасываются из желудка. Это связано с особенностями структуры его слизистой оболочки, тонкой, нежной, содержащей больше кровеносных и лимфатических сосудов, чем у детей в возрасте старше 1 года и взрослых. С возрастом слизистая оболочка желудка грубеет и всасывание лекарств из него уменьшается.

При всасывании лекарственных веществ из пищеварительного тракта большое значение имеет рН желудочного и кишечного сока. У новорожденных после первых дней жизни желудочное содержание менее кислое и время освобождения желудка и кишок значительно больше, чем в другом возрасте. Поэтому такие препараты, как пенициллин и ампициллин, инактивируемые при низких значениях рН, имеют большую абсорбцию. Вследствие медленного освобождения желудка и кишок усиливается абсорбция некоторых лекарств из-за более длительного контакта их со слизистой оболочкой желудка и кишок. При внутримышечном и подкожном введении этот фактор не оказывает существенного влияния.

Величина рН желудочного сока у детей непостоянна. После первых 24 ч жизни новорожденного рН желудка повышается, освобождение желудка увеличивается, а кишечная подвижность беспорядочна; функция печени неполная и кишечная активность бета-глюкуронидазы может быть в 5—7 раз выше, чем у взрослых (Р. Morselli, 1981). В период новорожденности последнее особенно опасно, так как при расщеплении глюкуронидов и освобождении из них активных веществ происходит повторное всасывание их из кишок, что часто является причиной интоксикации.

Поскольку у детей грудного возраста рН желудочного сока выше, чем у взрослых и детей старшего возраста, то алкалоиды и основные вещества (резерпин, кодеин, аминазин) у них всасываются путем пассивной диффузии особенно легко. В связи с этим имеется опасность интоксикации лекарственными средствами в этом возрасте. Активно всасываются из пищеварительного тракта витаминные препараты, структурные аналоги пуринов, аминокислот, пиримидинов. Этот процесс у детей первых недель и месяцев жизни затруднен в связи с недостатком энзимов, участвующих в их метаболизме.

Как указывают И. В. Маркова и В. И. Калиничева (1987), рН желудка может меняться и при расстройствах пищеварения, рахите, снижении артериального давления, острых инфекционных заболеваниях, повышении температуры тела и др. Поэтому при указанной патологии меняется и скорость всасывания лекарств из желудка.

Абсорбция лекарств, как уже отмечалось выше, из пищеварительного тракта происходит путем пассивной и активной диффузии. Процесс пассивного транспорта у детей обычно происходит легко. Скорость этого процесса может быть несколько большей или такой же, как у взрослых. Так, после введения (в одинаковой дозе на 1 кг массы тела) концентрация нафциллина в крови новорожденного в 5 раз, а ампициллина в 2—3 раз выше, чем у взрослых (А. И. Тенцова и соавт., 1983).

J. Stanley и соавторы (1982) исследовали процесс превращения квинидина сульфата у пациентов в возрасте от 4 до 22 лет при приеме внутрь. Концентрация препарата в плазме крови определялась через 30 мин после приема. Период полужизни препарата составил от 2,5 до 6,7 ч, клиренс — от 0,151 до 0,570 л/(ч·кг), и при этом отмечалась корреляция между этими параметрами и возрастом пациентов. По сравнению со взрослыми клиренс у детей младше 12 лет значительно выше; у детей старшего возраста особых отличий от взрослых не наблюдалось. Процесс активного всасывания из пищеварительного тракта у детей также затруднен, что связывают с недостаточностью ферментных систем (А. И. Тенцова и соавт., 1983).

Важное значение имеет также качество пищи, так как ее ингредиенты могут связывать лекарственное вещество и нарушать его всасывание. С учетом этого многие лекарства следует давать детям за 30 мин до еды (табл. 22). Исключением являются горечи, ферментные препараты поджелудочной железы (панкреатин и др.), принимаемые за 5—10 мин до еды, хлористоводородная кислота, ацидин-пепсин, натуральный желудочный сок, назначаемые во время еды либо сразу после ее окончания, а также лекарственные вещества, раздражающие слизистую оболочку пищеварительного тракта, индометацин, дифенин, бутадиион, стероидные гормоны, эуфиллин, резерпин (Е. М. Лукьянова и соавт., 1978).

В связи с тем что основной пищей детей (особенно раннего возраста) является молоко, необходимо помнить о взаимодействии его с рядом лекарственных средств, особенно антибактериальных. Пероральное введение грудным детям антибиотиков с молоком сопровождается замедле-

Таблица 22. Время приема
при заболеваниях пищеварительного
у детей (М. Л. Тараховский, 1978)

До еды

Спазмолитики

Атропина сульфат
Белладонны экстракт
Метацин
Платифиллина гидротартрат
Бензогексоний
Ганглерон

Слабительные

Натрия сульфат

Магния сульфат
Карловарская соль (утром натощак)

Антацидные, адсорбирующие
местноанестетики

Алмагель

Зверобоя настойка и настой
Танальбин
Настой и отвар плодов черники
Висмута нитрат основной
Новокаин
Анестезин

Плантаглюцид
Ликвиритон

Противовоспалительные

Золототысячника настой, отвар
настойка
Полыни настойка и настой
Подорожника сок из свежих
стеблей

Панкреатин (непосредственно
ред едой)
Желудочный сок (во время еды)
Абомин (во время еды)
Метионин

Ферментные

Дибазол (за 2 ч до еды или
за 2 ч после еды)

Таблица 22. Время приема лекарств, назначенных внутрь, при заболеваниях пищеварительного тракта у детей (М. Л. Тараховский, 1978)

До еды	После еды
Спазмолитические средства	
Атропина сульфат	Но-шпа
Белладонны экстракт	Никошпан
Метацин	Папаверина гидрохлорид
Платифиллина гидротартрат	Арпенал
Бензогексоний	Апрофен
Ганглерон	Тифен
Слабительные средства	
Натрия сульфат	Препараты ревеня, крушины, жостера, сабура
Магния сульфат	Фенолфталеин (пурген)
Карловарская соль (утром натощак)	Изафенин (перед сном или утром и вечером)
Антацидные, адсорбирующие, обволакивающие, вяжущие, местноанестезирующие средства	
Алмагель	Винилин (через 5—6 ч после легкого ужина)
Зверобоя настойка и настой	Викалин
Танальбин	
Настой и отвар плодов черники	
Висмута нитрат основной	
Новокаин	
Анестезин	
Противовоспалительные средства	
Плантаглюцид	Викалин
Ликвиритон	
Горечи	
Золототысячника настой, отвар и настойка	
Полыни настойка и настой	
Подорожника сок из свежих листьев	
Ферментные и органопрепараты	
Панкреатин (непосредственно перед едой)	Ацидин-пепсин (во время или сразу после еды)
Желудочный сок (во время еды)	Мексаза (во время или сразу после еды)
Абомин (во время еды)	
Метионин	
Адаптогены	
Дибазол (за 2 ч до еды или спустя 2 ч после еды)	Пентоксил
	Метилурацил (метацил) (во время или после еды)

До еды	После еды
Желчегонные средства	
Берберина сульфат	Аллохол
Бессмертника отвар, жидкий экстракт и сухой концентрат	Олиметин
Желчегонный чай	Циквалон
Кукурузных рылец настой, настойка и жидкий экстракт	
Никодин	
Оксафенамид	
Фламин	
Холензим	
Холецин	
Стахирен	
Фластапиол	
Десенсибилизирующие и антигистаминные средства	
Кальция хлорид	Диазолин
Кальция глюконат	Дипразин
Кальция лактат	
Витаминные препараты, липотропные средства	
Галаскорбин	Кислота аскорбиновая, липоевая, никотиновая
Каля оротат (за 1 ч до еды или спустя 4 ч после еды)	Липамид
Ретинола (витамина А) масляные растворы	Ретинол (витамин А) в драже
Метионин	Кальция пантотенат и пангамат
	Токоферол (витамин Е)
	Гефегитин
	Дрожжи очищенные и сухие
	Холина хлорид
Противомикробные и противопаразитарные средства	
Антибиотики	
Ампициллин, оксациллина натриевая соль (за 30—60 мин до еды или в промежутках между едой)	Метациклин (рондомицин) сразу же после легкого завтрака и ужина
Полимиксин (при небольшом объеме пищи, бедной балластными веществами, — после еды)	Олеандомицина фосфат
Эритромицин (за 1—1,5 ч до еды)	
Левомецетин (за 20—30 мин до еды)	
Левомецетина стеарат (детям младшего возраста вместе с пищей)	
Олететрин	
Олететрина суспензия (детям младшего возраста вместе с пищей)	
Хлортетрациклин	
Хлорофиллипт	

До еды
Произво

Фуразолидон
Фурадонин
Фурагин
Энтеросептол
Мексаформ

Гексаметилентетрамин (у П

Нафтамон (натошак за завтрака)
Пиперазин (за 1 ч до спустя 1 ч после еды)
Дифезил
Фенасал (натошак или н
Экстракт мужского па
(натошак за 1—1,5 ч до

Примечания. 1. Лекарс
30 мин после еды. 2. Го
чегонные средства прини
мид и хлорид, пиридокси
мо от приема пищи. 5. И
независимо от приема пи

нием (на 3—4 ч) д
ции ампициллина, у
цефалексина, умень
циклин (Ph. Rein
цию пенициллина у
атрической практик
этамбутола с молок
торые соли эритро
назначаемые перора
Ряд медикаментов
и детей первого года
токсический эффект
кова, Н. П. Шабалов
торов, А. Т. Рыбак, I
W. Heeschen, 1985; P
Выделение медик
в тесной за

До еды	После еды
--------	-----------

Производные нитрофурана и оксихинолина

Фуразолидон
Фурадонин
Фурагин
Энтеросептол
Мексаформ

Антисептики

Гексаметилентетрамин (уротропин)

Противоглистные средства

Нафтамон (натошак за 1—2 ч до завтрака)
Пиперазин (за 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды)
Дифезил
Фенасал (натошак или на ночь)
Экстракт мужского папоротника (натошак за 1—1,5 ч до еды)

Дитиазанин (во время или после еды)
Пирвиний памоат
Хлоксил (через 1 ч после легкого завтрака)

Примечания. 1. Лекарства обычно принимают за 30 мин до или через 30 мин после еды. 2. Горечи принимают за 15—30 мин до еды. 3. Желчегонные средства принимают за 15—20 мин до еды. 4. Тиамин бромид и хлорид, пиридоксин, никотинамид, викасол употребляют независимо от приема пищи. 5. Не указанные в таблице антибиотики назначают независимо от приема пищи.

нием (на 3—4 ч) достижения терапевтической концентрации ампициллина, уменьшением (на 60 %) в крови уровня цефалексина, уменьшением (на 90 %) активности тетрациклинов (Ph. Reinert, 1984). Молоко замедляет абсорбцию пенициллина У. Недопустимо использование в педиатрической практике смесей изониазида, рифампицина и этамбутола с молоком. Можно смешивать с молоком некоторые соли эритромицина и противогрибковые средства, назначаемые перорально.

Ряд медикаментов, попадая в организм новорожденных и детей первого года жизни с молоком матери, могут давать токсический эффект (Л. А. Амирасланова, 1984; И. В. Маркова, Н. П. Шабалов, 1984; Е. Ф. Селезнев, 1987; А. П. Викторов, А. Т. Рыбак, 1989; P. Anderson, 1978; J. Wilson, 1980; W. Heeschen, 1985; P. Rubin, 1985; D. Gardner, 1987).

Выделение медикаментов с грудным молоком находится в тесной зависимости от их связывания как с белками плазмы крови, так и с белками молока. В женском молоке содержится в среднем 0,9 % белков, что в 3—4 раза меньше,

чем в коровьем. Снижение соотношения уровней препарата в молоке и плазме кормящей грудью женщины отмечено в ряду сульфаниламидов по мере роста их способности связываться с белками плазмы крови от 8 до 50 %. Связывание различных лекарств с белками плазмы крови значительно выше, чем с белками молока. Это препятствует проникновению связывающихся препаратов в молоко. В то же время уровень свободного препарата (фармакологически активной его фракции) в молоке из-за низкого связывания может оказаться выше, чем в плазме крови. К сожалению, и в настоящее время отсутствуют данные о том, какие белки молока играют важную роль в связывании лекарственных средств, не исследована индивидуальная вариабельность связывания медикаментов белками женского молока, влияние различных заболеваний и приема других препаратов на степень связывания с белками молока.

Как и через другие липофильные барьеры, препараты переходят в молоко из организма матери только в неионизированном виде, а ионы — протеинизированные основания и диссоциированные кислоты — не проходят барьер между кровью и молоком. Соотношение концентраций не связанных с белками фракций препаратов в плазме крови и грудном молоке зависит от величины рН этих биологических жидкостей и от основности (или кислотности) препаратов, которая определяется величиной рН.

Значение рН молока женщины колеблется от 6,8 до 7,3, т. е. несколько ниже, чем рН плазмы крови (7,4). Различие в рН плазмы крови и молока приводит к тому, что основания несколько более ионизированы в молоке, а кислоты — в плазме крови (зависимость верна только для препаратов кислот с рН более 8 и препаратов — оснований с рН ниже 6).

В связи с этим слабые кислоты с высоким рН (более 8) и основания с низким рН (ниже 6) легко диффундируют из просвета капилляров в молоко и обнаруживаются в нем в достаточно высоких концентрациях. рН молока может зависеть от диеты кормящей матери, сопутствующего заболевания, некоторых других факторов и оказывать большое влияние на проникновение лекарств в грудное молоко.

Поскольку женское молоко представляет собой жировую эмульсию (содержит в среднем 3,5—4 % жиров), то увеличение растворимости в жирах приводит к увеличению концентрации препарата в цельном молоке. Например, нерастворимая в жирах мочеви́на медленно переходит в молоко; сульфаниламидные препараты с низкой растворимостью в жирах обнаруживаются в основном в водной фракции моло-

ка, а более липофильные барбитураты определяются в значительной концентрации в жировой фракции.

Определенную роль в переносе лекарственных веществ в молоко матери играет активный транспорт через биологические мембраны, который осуществляется с помощью специальных механизмов. Полагают, что на поверхности клеточных мембран находятся специальные белки, соединившись с которыми, вещество попадает внутрь клетки. Эти механизмы характеризуются специфичностью по отношению к веществам определенной структуры. При избытке вещества транспорт его уменьшается, так как в этом случае белки насыщены транспортируемым лекарственным веществом. Для своего функционирования система активного транспорта нуждается в энергии макроэргических фосфатов; нарушение обмена, угнетение энергетических процессов тормозят его. В основе активного транспорта лежит циклический процесс модификации молекулы-носителя. Сущность его состоит в том, что на наружной поверхности мембраны носитель имеет высокое сродство к лекарственному веществу, а на внутренней — низкое. В результате активного транспорта осуществляется перенос веществ против градиента концентрации. Путем активного транспорта в грудное молоко может попадать небольшое количество медикаментов, например, амидопирин. Предполагают, что активный транспорт в основном имеет значение для выделения из организма метаболитов лекарственных средств.

Для перехода лекарственных веществ в молоко характерна следующая зависимость. Чем выше концентрация препарата в плазме крови матери, тем больше его может перейти в молоко. При этом с молоком матери выделяется только свободная, не связанная с белками крови фракция препарата. Переход лекарств в грудное молоко зависит также от их периода полуэлиминации, на величину которого существенное влияние оказывает функциональное состояние печени и почек матери.

Существует мнение (И. Соради, 1980), что путь введения лекарственных средств в организм женщины существенно не влияет на его концентрацию в молоке. Однако хорошо известно, что путь введения лекарственного средства определяет скорость нарастания его концентрации в плазме крови и, естественно, сказывается на его содержании в молоке.

В женское молоко могут попадать метаболиты лекарств (И. В. Маркова и соавт., 1980, 1981) — диазепам, левомецетина, изониазида. Кроме того, внутри альвеолярной клет-

ки молочной железы препарат может подвергаться ацелированию тканью грудной железы. Не исключается возможность частичного образования метаболитов фармакологических веществ под влиянием содержащихся в молоке ферментов. Чужеродные вещества могут реабсорбироваться из молока в кровь. При этом эта реабсорбция происходит тем быстрее, чем выше в молоке доля неионизированного, жирорастворимого вещества.

Количественную сторону проникновения лекарственных средств в материнское молоко отражает используемый большинством исследователей показатель М/П, т. е. отношение концентрации лекарственного вещества в молоке к его концентрации в плазме крови матери (Г. П. Митрофанова, 1979; В. И. Кулаков и соавт., 1981; Л. А. Амирасланова, 1984; И. В. Маркова и соавт., 1984, и др.).

Твердые лекарственные формы для перорального введения широко используют в медицинской практике благодаря их существенным преимуществам перед другими формами. В таблетках и драже легко маскируется неприятный вкус и запах лекарств, что особенно важно в детской практике. Однако применение таблеток и драже в педиатрии требует большой осторожности. Для детей грудного и младшего возраста таблетки и другие твердые лекарственные формы сначала размельчают, затем размешивают в воде (кипяченой) и только после этого дают больному ребенку. Разводят в воде или другой жидкости также порошки. Не следует смешивать лекарства с пищевыми продуктами (кашей, киселем и др.), так как у ребенка может выработаться негативная условно-рефлекторная реакция на этот вид пищи и полный отказ от нее (В. А. Еренков, 1981). Особенно нежелательна смесь пищи с лекарством, имеющим неприятный вкус и запах.

Для коррекции неприятного вкуса в лекарства можно добавлять сиропы (сахарный, малиновый, клубничный, черносмородиновый и др.). Однако следует помнить, что кислые сиропы разлагают щелочные микстуры. Для изменения неприятных вкусовых качеств лекарства можно использовать фруктовые и ягодные соки и минеральные воды.

Все виды жидких пероральных лекарственных форм (растворы, микстуры, капли, настои, отвары, суспензии, эмульсии) широко применяют в детской практике: они составляют около 70 % в общей рецептуре лекарств для детей, из них более 50 % приходится на лекарства для внутреннего применения. Такая популярность жидких лекарственных форм объясняется, помимо биофармацевтических аспектов (равномерная и высокая скорость всасывания ле-

карственного
ность приме
(А. И. Тенцов
проявляются
Усилия исслед
ного вкуса
го внешнего в
Для более
целесообразно
устройствами.
то используют
неприятные
их колеблется
кают готовые
дуированными
не гарантирую
(А. И. Тенцова,
Оптимальные
тике являются
Они обычно р
из стекла и пла
ланы в виде ка
позволяет влит
Сообщают (Р.
зе» — для отпу
ках, содержащи
Если мален
ление, можно п
карства через р
больной не поле
ные пути (В. А.
ного открыть ро
щеки на уровне
вливать в рот микс
грудного возраста
тимо разовую до
3 приема. Конеч
мерой. К нему пр
угнетения глотате
проявляет бурную
пытку ввести ему
тре необходим пом
бенка на колени, у
как короткое время
После этого сразу

карственного вещества, удобство, простота и безболезненность применения), высокой точностью дозирования (А. И. Тенцова, 1977). Но в жидких лекарственных формах проявляются такие свойства препаратов, как вкус и запах. Усилия исследователей направлены на устранение неприятного вкуса и запаха, придание лекарству привлекательного внешнего вида.

Для более точного дозирования лекарственных веществ целесообразно пользоваться специальными дозирующими устройствами. В домашних условиях для дозирования часто используют обычные ложки, чашки; среди них наиболее неприемлемы чайные ложки (измерительная способность их колеблется от 2,5 до 7,8 мл). Некоторые заводы выпускают готовые лекарственные формы со специальными градуированными сосудами (цилиндры, чашки и т. п.), но они не гарантируют точности отмеривания других лекарств (А. И. Тенцова, 1977).

Оптимальным приспособлением в педиатрической практике являются шприцы для перорального приема лекарств. Они обычно различных размеров, сделаны, как правило, из стекла и пластмассы, у них отсутствуют иглы, концы сделаны в виде канюли, поэтому не ломаются во рту; поршень позволяет влить в рот полную необходимую дозу лекарств. Сообщают (R. Klotz, 1970) о приспособлении — «педиадозе» — для отпуска лекарственных средств детям в упаковках, содержащих дозы для однократного приема.

Если маленький ребенок оказывает активное сопротивление, можно прибегнуть к принудительному введению лекарства через рот, но делать это следует осторожно, чтобы больной не поперхнулся и лекарство не попало в дыхательные пути (В. А. Еренков, 1981). Так, при нежелании больного открыть рот необходимо двумя пальцами нажать на щеки на уровне зубов и, как только разомкнутся губы, влить в рот микстуру или другое жидкое лекарство. Детям грудного возраста (особенно первых месяцев жизни) допустимо разовую дозу лекарства в жидком виде давать в 2—3 приема. Конечно, такой способ является вынужденной мерой. К нему прибегают обычно в случаях значительного угнетения глотательного рефлекса. Если больной ребенок проявляет бурную оборонительную реакцию в ответ на попытку ввести ему лекарственное средство, медицинской сестре необходим помощник, который усаживает больного ребенка на колени, удерживая его руки и голову. Медсестра на короткое время одной рукой зажимает нос ребенка и, как только открывается его рот, вливает туда лекарство. После этого сразу же разжимается нос и ребенок проглатывает

вает порцию введенного жидкого лекарства (В. А. Еренков, 1981). Последнее дозируется ложками или каплями. Считают, что одна чайная ложка вмещает 4—5 мл жидкости, десертная — 8—10 мл, столовая — около 15 мл. Количество капель в 1 мл жидкого лекарства зависит от характера растворителя: водные растворы содержат в 1 мл около 20 капель, масляные — 30 капель, спиртовые — 50 капель. Капли разводят в воде. Допускается разведение их на молоке, если они не имеют резкого запаха и неприятного вкуса.

Большинство исследователей и клиницистов признают необходимость разработки специальных детских лекарственных форм, максимально учитывающих особенности детского организма. При этом основные усилия исследователей направлены на разработку пероральных лекарственных форм с улучшенным вкусом. В Британском Национальном формуляре имеется специальный раздел детской рецептуры, в котором указаны препараты с неприятным вкусом, содержащие корригирующие вещества, и перечислены вспомогательные вещества, применяемые для приготовления жидких лекарственных форм (А. И. Тенцова, 1977). Рациональное решение фармацевтического аспекта проблемы детских лекарств возможно только при тщательном учете двух факторов — психосоматических особенностей детского организма и биофармацевтических представлений о лекарствах как сложных химических и физико-химических системах. Первый фактор ограничивает фармацевтический поиск в области наиболее физиологических лекарственных форм и путей введения, а второй позволяет определить истинную эффективность детских лекарств по высвобождению лекарственных веществ из детских лекарственных форм и содержанию активных субстанций в биологических жидкостях.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПИЩЕВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

По данным перспективного исследования, в Великобритании около 10 % беременных принимают в течение первого триместра один или более препаратов, а в США более 45 % женщин принимают лекарственные средства во время беременности (WHO, 1987). Следует отметить, что при беременности большинство лекарственных препаратов также вводят в организм пероральным путем. Сведений по ЛПВ у беременных практически нет, что обусловлено чрезвычайной сложностью изучаемого вопроса. Можно предпо-

Таблица 23. Физиология
тракта при беременности
лекарственных препаратов

Функция
Время опорожнения желудка
Двигательная активность
Секреция хлористоводородной кислоты
Активность кишечного сока
Секреция слизи
Величина pH желудочного содержимого
Буферная активность среды

ложить, что на ЛПВ физиологические изменения, возникающие при беременности, влияют на время опорожнения желудка, объем желудочного содержимого, задержки опорожнения, зависит от того, в желудок вместе с твердой пищей в последнем случае вступает растаивающая на 50 мин. беременных — до 80 мин.

В. Dvorchik (1987) в своем исследовании изучал влияние фармакологических препаратов у женщин на основные пути экскреции, и лекарственного метаболизма, и низкий коэффициент менее 0,3 соответствующий в третьем триместре беременности почечной фильтрации, которые повышают клиренс лекарственных препаратов и печени и имеющих

Т а б л и ц а 23. Физиологические изменения функций пищеварительного тракта при беременности и их возможное влияние на абсорбцию лекарственных препаратов (по I. Aton, H. Hüller, 1987)

Функция	Изменение	Последствия
Время опорожнения желудка	Снижено	Изменение скорости и объема абсорбции
Двигательная активность	Снижена	
Секреция хлористоводородной кислоты	Уменьшена	Изменения диффузии слабокислых или щелочных лекарственных препаратов вследствие изменения их растворимости и степени ионизации
Активность кишечного сока	Снижена	
Секреция слизи	Увеличена	
Величина pH желудочной среды	Повышена	
Буферная активность среды	Повышена	

ложить, что на ЛПВ определенное влияние оказывают специфические изменения функций пищеварительного тракта, возникающие при беременности. Как видно из табл. 23, во время беременности сократительная активность желудка и объем желудочной секреции снижаются. Однако величина задержки опорожнения желудка непостоянна и, по-видимому, зависит от того, поступил ли лекарственный препарат в желудок вместе с твердой пищей или же с жидкостью, а в последнем случае и от вида жидкости. При поступлении с твердой пищей время задержки опорожнения желудка возрастает на 50 мин у небеременных женщин, тогда как у беременных — до 80—130 мин (W. Ritschel, 1987).

В. Dvorchik (1982) систематизированы данные клинического изучения фармакокинетики лекарственных препаратов у женщин в период беременности. С целью выявления влияния фактора беременности на фармакокинетику лекарственных средств отдельно рассмотрены лекарства, основным путем элиминации которых является почечная экскреция, и лекарства, элиминирующие посредством печеночного метаболизма, в том числе препараты с высоким и низким коэффициентом экстракции печенью (более 0,7 и менее 0,3 соответственно). Показано, что уже в первом триместре беременности в связи с увеличением скорости клубочковой фильтрации и эффективного плазмотока через почки повышается общий клиренс лекарственных средств, которые выводятся почками в неизменном виде. Общий клиренс лекарств, подвергающихся биотрансформации в печени и имеющих высокий коэффициент экстракции органом, скорость элиминации которых зависит только от ско-

рости тока крови через печень, под влиянием беременности не изменялся (парентеральное введение лекарств). Вопрос о воздействии беременности на фармакокинетику лекарств, подвергающихся метаболизму в печени и имеющих низкий коэффициент экстракции органом, скорость элиминации которых зависит от скорости протекания метаболических процессов в печени, изучен недостаточно. Вместе с тем экспериментальные исследования показали, что ограничение питания во время беременности повышает тератогенный эффект ацетилсалициловой кислоты.

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПИЩЕВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Между жителями высокоразвитых и развивающихся стран существуют, к сожалению, значительные различия в потреблении животного белка, жиров и сахара. В соответствии с национальными традициями в пищевом рационе содержатся различные добавки, вкусовые вещества, пряности и др. Это влечет за собой изменения скорости всасывания, метаболизма и экскреции ксенобиотиков, в том числе и лекарств, и, следовательно, не только их фармакотерапевтического эффекта, но и токсичности (А. McLean, А. Melander, 1984). Так, например, среднее время полувыведения антипирина у работниц европейского происхождения и уроженок Индии одной лондонской фабрики составляло 11 и 16 ч соответственно (А. McLean и соавт., 1979). Возможны существенные индивидуальные различия в скорости метаболизма ксенобиотиков. В зависимости от характера биотрансформации ксенобиотика (детоксикация или образование активных метаболитов) повышение или снижение скорости метаболизма ксенобиотиков по-разному сказывается на токсичности веществ, создавая различную степень риска как для отдельных индивидуумов, так и для целых популяций.

Существуют генетические особенности метаболизма лекарств у людей, принадлежащих к различным этническим группам (К. Bailey, 1983). Токсичность ксенобиотиков в значительной степени зависит от характера питания, влияющего на рН кишок, скорости перемещения пищевой массы в пищеварительном тракте, состояния кишечной микрофлоры и других факторов.

В целом ряде регионов мира взаимодействие пищи и лекарственных веществ может провоцировать развитие патологических явлений, связанных с распространенными среди проживающего там населения генетическими расстройства-

ми. Например, употребление морья конских бобов, рийными и другими, вести у лиц с генетическим дефицитом фосфатдегидрогеназы, а у грудных младенцев к развитию фавизмического гемолитического криза.

В ряде случаев риска как при возникновении этиопатогенного шенного потребления Кореи, Японии, Филиппин, Южнотерриального давления, у жителей Южнотеррии, склонностью к избытку терина в крови (Нлексная гипотензивная возможна только при

Способ кулинарного влияния на фармакологические свойства лекарственных веществ. В попытке лечения жителями (витамина В₁ в количестве сырую последней содержит витамин В₁ в неактивной форме, рыбы эффективностью. Выявлены также этнические контрацептивные европейского происхождения, крови цианкобалами, а у негроидов верно уменьшалось (авт., 1982).

J. Abel и соавт. обнаружили, что концентрация в плазме цев племени Кутч, гих этнических свободнорастворимых случаев подверженности от их возр, плазме крови, в Доля свободного плазме крови ок, концентрации альфа-

ми. Например, употребление в пищу в странах Средиземноморья конских бобов с сульфаниламидными, противомаларийными и другими лекарственными средствами может привести у лиц с генетическим дефектом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы к тяжелому имолитическому кризу, а у грудных младенцев и детей в возрасте 2—4 лет — к возникновению фавизма (Е. Т. Лильин и соавт., 1983).

В ряде случаев характер питания является фактором риска как при возникновении заболеваний, так и при проведении этиопатогенетической фармакотерапии. Так, повышенное потребление поваренной соли жителями Южной Кореи, Японии, Филиппин коррелирует у них с уровнем артериального давления. Однако, в отличие от жителей Бельгии, у жителей Южной Кореи это не сопровождается склонностью к избыточной массе и высокому уровню холестерина в крови (Н. Kesteloot, 1982). Эффективная комплексная гипотензивная терапия у этих этнических групп возможна только при коррекции диеты.

Способ кулинарной обработки пищи также оказывает влияние на фармакологический эффект применяемых лекарственных веществ. Например, описаны безуспешные попытки лечения жителей Таиланда с недостаточностью тиамина (витамина B_1), постоянно употреблявших в большом количестве сырую рыбу (Е. Т. Лильин и соавт., 1983). В последней содержится много тиаминазы, превращающей витамин B_1 в неактивные аналоги. При употреблении жареной рыбы эффективность фармакотерапии сразу же повысилась. Выявлены также этнические различия во влиянии пероральных контрацептивов на метаболизм витамина B_{12} : у женщин европейского происхождения концентрация в сыворотке крови цианокобаламина под их влиянием снижалась в 3,5 раза, а у негроидов — в 3 раза. У последних также достоверно уменьшалось содержание фолатов (S. Grage и соавт., 1982).

J. Abel и соавторы (1982) показали, что средняя концентрация в плазме крови свободного диазепама у индейцев племени Кутчин Атапаскан (Канада) выше, чем у других этнических групп, проживающих в Канаде. Уровень свободного непрямого антикоагулянта варфарина в 42 % случаев подвержен индивидуальной вариабельности, зависящей от их возраста, уровня свободных жирных кислот в плазме крови, времени, прошедшего после приема пищи. Доля свободного наркотического анальгетика метадона в плазме крови оказалась обратно пропорциональной концентрации альфа-1-кислого гликопротеина и не зависела от уровня свободных жирных кислот.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ПИТАНИИ

Особенности распределения лекарств, их всасывания связаны как с алиментарным фактором, так и со взаимодействием с пищей. Кроме того, патологические состояния нередко представляют собой тот фон, на котором фармакокинетика лекарств меняется, и с ней, естественно, меняется и фармакотерапевтический эффект.

К. Krishnaswamy (1978) рассмотрены патофизиологические изменения в организме при истощении и их влияние на фармакокинетику и метаболизм лекарств. Нарушения в кровоснабжении и функциях различных органов и тканей, а также изменение содержания белков и других компонентов крови приводят к изменениям всасывания, проникновения в ткани, связывания с белками, метаболизма и экскреции лекарств с мочой и желчью. Нельзя также исключить и изменения характеристик взаимодействия лекарств с рецепторами, а также изменения параметров рецепторных систем для различных классов лекарственных средств. Данные о влиянии истощения на фармакокинетику лекарств пока немногочисленны и получены при минимизации влияющих условий; результаты исследований проблемы у людей еще более немногочисленны. Так, например, при исследовании, проведенном S. Arunkumar (1984), получено следующее. Ацетилсалициловую кислоту давали испытуемым как с недостаточным питанием, так и с нормальным физиологическим состоянием (определяли по антропометрическим параметрам) 4 раза в сутки в дозах 30, 50 и 100 мг/кг до достижения равновесной концентрации. В крови ацетилсалициловую кислоту определяли в виде салицилата. Несмотря на то что концентрация свободного альбумина у лиц с недостаточным питанием была ниже, уровень салицилата в плазме при всех дозах ацетилсалициловой кислоты примерно одинаков в обеих группах. Степень связывания ацетилсалициловой кислоты с белками плазмы при дозе 100 мг/кг значимо не различалась. Не было значительных отличий и в клиренсе общего и не связанного салицилата между группами, но отмечено, что с увеличением дозы ацетилсалициловой кислоты клиренс общего салицилата снижался.

Вместе с тем D. Abernethy и D. Greenblatt (1986) отмечают, что при патологическом ожирении всасывание большинства лекарственных средств практически не изменяется. При введении бензодиазепинов, тиопентала, фенитои-

на, верапамила и л
ожирением наблюдае
гося объема распреде
объема, отнесенного
ксантинов, аминогл
преднизолона и гепа
вокаиамида незави
этого параметра ос
небольшое увеличени
ственных средств при
со степенью липофил
ства и рядом других
(в частности, изм
средств альфа-1-кисл
ния ибупрофена и п
изменение окислите
со степенью ожирени
личивается степень
и оксазепам, повы
зидов и неметаболиз
При недостатке
причиной снижени
карств, но особую р
в пище белка (К. М
нее внешне выража
витаминоза, при эт
нетика лекарственн
внимание уделяет
ных средств и тому
нения на фармакоки
тания, особенно бел
нормальные уровни
соавт., 1985). Так, с
преальбуминов при
жено, а содержание
активного белка, га
вышено. В резуль
лекарственных веще
новых, взаимодейс
миновой фракцией,
глобулинами, повы
(1984), анализируя
пектам влияния на
ственных средств, н
реализации.

на, верапамила и лидокаина больным с патологическим ожирением наблюдается значительное увеличение кажущегося объема распределения (выраженного в единицах объема, отнесенного к массе тела), а при введении метилксантинов, аминогликозидов, ванкомицина, ибупрофена, преднизолона и гепарина (для дигоксина, циметидина, новокаинамида независимо от степени ожирения значения этого параметра остаются неизменными) — относительно небольшое увеличение. Изменения в распределении лекарственных средств при патологическом ожирении связывают со степенью липофильности молекулы лекарственного средства и рядом других, еще до конца не выясненных причин (в частности, изменением связывания лекарственных средств альфа-1-кислым гликопротеином). В случае введения ибупрофена и преднизолона отмечается существенное изменение окислительного метаболизма, коррелирующее со степенью ожирения. При патологическом ожирении увеличивается степень конъюгации парацетамола, лоразепама и оксазепамы, повышается почечный клиренс аминогликозидов и неметаболизированного новокаинамида.

При недостатке питания многие факторы могут быть причиной снижения эффективности и безопасности лекарств, но особую роль в этом играет снижение содержания в пище белка (К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1981). Последнее внешне выражается симптомами того или иного гиповитаминоза, при этом значительно изменяется фармакокинетика лекарственных веществ (L. Puzynska, 1978). Особое внимание уделяется белковому связыванию лекарственных средств и тому влиянию, которое оказывают его изменения на фармакокинетику, поскольку недостаточность питания, особенно белковая, в значительной степени нарушает нормальные уровни белков в крови и тканях (С. Nazane и соавт., 1985). Так, содержание в плазме крови альбумина и преальбуминов при недостаточном белковом питании снижено, а содержание альфа-1-кислого гликопротеида, С-реактивного белка, гаптоглобина и гамма-глобулинов — повышено. В результате связывание в крови слабокислых лекарственных веществ ослабляется, в то время как слабоосновных, взаимодействующих главным образом не с альбуминовой фракцией, а с альфа-1-кислым гликопротеином и глобулинами, повышается. А. Gayte-Sorbier, Ch. Airaud (1984), анализируя литературные данные по разным аспектам влияния на белковое связывание различных лекарственных средств, выделили два основных механизма его реализации: через изменение концентрации белков (альбумина) в плазме крови и через изменение уровня свободных

жирных кислот. Так, при недостаточном питании снижается концентрация альбумина в плазме крови, что приводит к возрастанию фракции не связанного с белками лекарственного средства в плазме. Свободные жирные кислоты способны вытеснять некоторые лекарственные вещества из комплекса с альбумином, поэтому изменение концентрации лекарственного средства в плазме при приеме пищи может изменить степень белкового связывания лекарственного средства.

Изменение степени белкового связывания может существенно отражаться как на фармакокинетике, так и на фармакологических эффектах лекарственных средств, поскольку лишь не связанная белками фракция лекарственного средства может подвергаться тем или иным превращениям в организме и взаимодействовать с рецепторами.

При гипопротеемии (из-за связывания с белками крови лекарственные вещества не могут проникать в биофазу, взаимодействовать с рецепторами и оказывать фармакологическое действие) возможно усиление специфической активности и токсичности лекарственных веществ в связи с увеличением их эффективной концентрации в организме. Это наблюдается при тяжелых вирусных и токсических гепатитах с нарушением биосинтеза альбуминов в гепатоцитах, полном и белковом голодании, заболеваниях почек, различных формах гипотрофии у детей. Таким образом, при гипопротеемии также имеется опасность вызывать обычными дозами лекарственных веществ интоксикацию или в некоторых случаях ускоренное выведение терапевтического средства и отсутствие эффекта (например, при нефротическом синдроме антикоагулянты — производные кумарина выводятся в 10 раз быстрее; применение преднизолона при гипопротеемии увеличивает частоту токсических эффектов за счет не связанной фракции). Кроме того, следует помнить о том, что многие микроэлементы и витамины, поступающие в организм как алиментарным путем, так и с профилактической либо с терапевтической целью, связываются со специфическими белками (уровень которых может колебаться как в норме, так и при патологии): цианокобаламин — с транскобаламином, гормоны — со специфическими транспортными белками, ионы железа — с трансферрином, ионы меди — с церулоплазмином.

Уровень белка в пище также влияет на элиминацию лекарственных веществ, в частности, на период полувыведения. У лиц, принимавших пищу с повышенным содержанием белка, период полувыведения антипирина уменьшается в среднем с 15 до 9 ч, а при низком этот показатель увели-

чивается до 17,5 ч
отношении теофил
ково-энергетическ
луыведения те
(10 мг/кг массы)
ния ниже, а ско
сравнению с ли
полноценное пит
вание антибиоти
ным питанием в
группе (55,5 %).
данного контин
фармакокинетик
сульфазина (К.
цина (К. Polosa
карственных ве
случае их внут
при иных путя
1979).

Применение
энергетической
дит к опасному
кислоты фенила

Влияние де
ку лекарственн
вано в экспе
Вистар в возр
котором содер
с контролем с
тяжении 23 не
лась в 10 раз,
количество бе
в микросомах
белка на прот
нию с контро
вые 5 нед от н
ной эпоксида
К концу эксп
опытом и ко
ной УДФ-глю
по скорости
точности пи
нии в качеств
тивности это
начала экспе
ке бел

чивается до 17,5 ч. Подобная закономерность выявлена и в отношении теофиллина (А. Alvares, 1984). У больных с белково-энергетической недостаточностью (Индия) период полувыведения тетрациклина при пероральном введении (10 мг/кг массы) значительно короче, объем распределения ниже, а скорость элиминации уменьшилась на 80 % по сравнению с лицами контрольной группы, получавшими полноценное питание. При внутривенном введении связывание антибиотика с белками плазмы у лиц с недостаточным питанием в 2 раза ниже (24,6 %), чем в контрольной группе (55,5 %). Подобные характеристики выявлены у данного контингента взрослых пациентов при изучении фармакокинетики доксициклина (В. А. Филов, 1984), сульфазина (К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, 1981), рифампицина (К. Polosa и соавт., 1984). Однако концентрация лекарственных веществ в сыворотке крови при недоедании в случае их внутривенного введения гораздо выше, чем при иных путях поступления в организм (L. Ruzynska, 1979).

Применение по показаниям в условиях лечения белково-энергетической недостаточности бактрима нередко приводит к опасному для организма возрастанию уровня аминокислоты фенилаланина в крови.

Влияние дефицита пищевого белка на фармакокинетику лекарственных веществ наиболее ярко продемонстрировано в экспериментальных исследованиях. Крысы линии Вистар в возрасте 24 дней были переведены на рацион, в котором содержание казеина было снижено по сравнению с контролем с 18 до 5 % (L. Kiffel и соавт., 1982). На протяжении 23 нед масса крыс контрольной группы увеличилась в 10 раз, а крыс, рацион которых содержал сниженное количество белка, в 4 раза. Содержание цитохрома Р-450 в микросомах печени в условиях дефицита алиментарного белка на протяжении 8 нед снижалось до 45 % по сравнению с контролем, а через 16 нед восстанавливалось. В первые 5 нед от начала эксперимента активность микросомальной эпоксидгидролазы снижалась до 40 % от контроля. К концу эксперимента различий в ее активности между опытом и контролем не обнаружили. Активность печеночной УДФ-глюкуронозилтрансферазы, которую оценивали по скорости конъюгации п-нитрофенола, на фоне недостаточности пищевого белка не изменялась. При использовании в качестве субстрата 1-борнеола отмечали снижение активности этого фермента в 2—4 раза через 5—8 нед после начала эксперимента. Авторы считают, что при недостатке белка в пище у молодых крыс нарушаются ферментные

системы метаболизма ксенобиотиков в печени. R. Kalamegham и соавторы (1981) исследовали у белых крыс влияние снижения общей калорийности питания и белковой недостаточности (при нормальной общей калорийности) на активность *in vitro* аминопирин-N-деметилазы, бензпирен-гидроксилазы и содержание цитохрома P-450 в микросомальной фракции печени. Активность аминопирин-N-деметилазы и содержание цитохрома P-450 достоверно уменьшались у крыс контрольной группы, хотя активность бензпирен-гидроксилазы была понижена только у крыс, которые находились на минимально калорийной диете (60 % дефицит массы тела). Высокая степень белковой недостаточности (5 % казеина в пище вместо 20 % у контрольной группы) оказывала влияние на активность ферментов, а также на уровень цитохрома P-450, в то время как при 10 % содержании казеина в пище достоверных различий не отмечалось.

Особое значение имеют знание и учет особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при дефиците питания и особенно белка в детском возрасте. Согласно данным ВОЗ (1983), примерно 100 млн детей в возрасте младше 5 лет страдают в развивающихся странах от белково-энергетической недостаточности, из них более 10 млн — от тяжелой ее формы. У детей с данной формой патологии максимальная концентрация левомецитина, например в крови, выявляется через 4—6 ч и составляет 21,3 мкг/мл, а у здоровых соответственно через 2 ч — 17,8 мкг/мл; снижается максимальная концентрация антибиотика в моче, только 35—55 % находится в конъюгированной форме, а у здоровых детей — 75—80 % (Г. Я. Кивман и соавт., 1982).

Наблюдения, проведенные в Судане у детей в возрасте 9—9,5 лет, показали, что при недостатке питания снижается скорость превращения антипирина (В. А. Филов, 1984). Нормализация питания, наряду с улучшением показателей здоровья, сопровождалась укорочением периода полувыведения. Сравнение различных фармакокинетических параметров у детей с нормальной, соответственно возрасту, массой тела в Эфиопии и Швеции (М. Eriksson и соавт., 1983) показало, что период полуэлиминации, плазменный клиренс и объем распределения теофиллина (соответственно 4,93 ч; 1,22 мл/мин/кг; 504 мл/кг) у них примерно одинаковы. В группе детей из Эфиопии с недостаточным питанием объем распределения препарата и клиренс снижались.

I. Bravo и соавторы (1984) изучали фармакокинетику сульфаметаксазола, входящего в состав котримоксазола,

у 7 детей в во
питания и ин
10 детей без
инфекций дыха
ли из расчета
держущего
ма). Период
маразмом был
щадь под крив
(573 и 328 мкг
кинетики суль
вают с измене
ной патологии
страдающих к
ацетанилида
левания и чер
литации (N. В
держание ацет
между 1 и 6 ч
дом газожидко
онным детект
альбумина в с
36 мг/мл, вели
уменьшалась с
ема распредел
ренса возраста
0,39 ч⁻¹; с 0,9
изучали фарм
расте 6,5—13
детей в возраст
однократной до
тижения макс
(около 10 ч) в
тей с белковым
зе выведения су
не выявлено. П
за 48 ч у больн
мнению авторо
рата необходим
М. Bravo и
тику гентамици
введения в дозе
истощенных дет
лось, что в перв

у 7 детей в возрасте 2 мес — 2 лет с маразмом, нарушением питания и инфекциями мочевыводящих путей. В контроле 10 детей без маразма получали котримоксазол по поводу инфекций дыхательных путей. Сульфаметоксазол назначали из расчета 22 мг/кг (обычно 5 мл котримоксазола, содержащего 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма). Период полувыведения сульфаметоксазола у детей с маразмом был 9,6 ч по сравнению с 4,9 ч в контроле. Площадь под кривой концентрация — время также была больше (573 и 328 мкг/мл/ч соответственно). Различия в фармакокинетике сульфаметоксазола при маразме авторы связывают с изменением распределения жидкости у детей с данной патологией. У детей (средний возраст — 16,2 мес), страдающих квашиоркором, исследовали фармакокинетику ацетанилида (50 мг/кг внутрь) в период обострения заболевания и через 3 нед после начала алиментарной реабилитации (N. Vuchanap и соавт., 1980). Во всех случаях содержание ацетанилида в пробах плазмы крови, отобранных между 1 и 6 ч после приема препарата, определяли методом газожидкостной хроматографии с плазменно-ионизационным детектором. В процессе реабилитации содержание альбумина в сыворотке крови больных возрастало с 21,5 до 36 мг/мл, величина периода полувыведения ацетанилида уменьшалась с 4,78 до 1,79 ч, а значения кажущегося объема распределения, константы элиминации и общего клиренса возрастали соответственно с 5,28 до 6,26 л; с 0,18 до 0,39 ч⁻¹; с 0,92 до 2,45 л/ч. G. Вапо и соавторы (1986) изучали фармакокинетику карбамазепина у 6 детей в возрасте 6,5—13 лет с белковым голоданием и у 6 здоровых детей в возрасте 7—15 лет, получавших препарат внутрь в однократной дозе 10 мг/кг. При одинаковом времени достижения максимальной концентрации препарата в плазме (около 10 ч) величины максимальной концентрации у детей с белковым голоданием были значительно ниже. В фазе выведения существенных различий между группами детей не выявлено. Площадь под кривой концентрация — время за 48 ч у больных детей также была существенно ниже. По мнению авторов, детям с белковым голоданием дозу препарата необходимо увеличить.

М. Bravo и соавторы (1982) сравнивали фармакокинетику гентамицина после его однократного внутривенного введения в дозе 3,5 мг/кг у 7 здоровых (1-я группа) и у 11 истощенных детей (2-я группа) в возрасте 3—10 мес. Оказалось, что в первой группе и во второй средний период полураспределения (6,14 и 7,98 мин соответственно), полувыведения (75,4 и 82,15 мин), концентрация в плазме крови на

5-й минуте (20,5 и 16 мкг/мл) и на 180-й минуте (1,04 и 1,36 мкг/мл соответственно) существенно не отличались. Однако объем распределения у пациентов 1-й группы (0,39 л/кг) был на 18,3 % ниже, чем во 2-й (0,46 л/кг). У 56 эфиопских детей, больных туберкулезом с нарушениями питания, Р. Volme и соавторы (1988) изучали фармакокинетику стрептомицина, который назначали в дозах 20 и 30 мг/кг. В зависимости от нарушений питания детей поделили на группы: с нормальной массой тела, сниженной, с истощением, с квашиоркором. У детей с квашиоркором концентрации стрептомицина были выше, чем при нормальной массе. Общий клиренс в плазме был низким и не различался между всеми группами. Полупериод выведения был удлинен в группе детей с квашиоркором. Полученные результаты авторы объясняют понижением связывания препарата протеином плазмы и сниженным почечным клиренсом при гломерулярной фильтрации. J. Ashton и соавторы (1989) измеряли концентрацию салициловой и салицилмочевой кислот в ультрафильтрате сыворотки 60 детей различной степени упитанности в интервале 1,5—5 ч после однократного приема внутрь 12,5 мг или 25 мг салицилата натрия в виде водного раствора. С понижением степени упитанности в указанных пределах свободная фракция салициловой кислоты возрастала с 10,6 до 43,8 %, а салицилмочевой — с 18,4 до 64,6 %.

В последнее время актуальной проблемой становится использование определенных пищевых добавок с целью потенцирования действия лекарств. Н. С. Хильченко (1990) изучено влияние белкового питания на выраженность эффектов строфантина у животных интактных и с экспериментальной сердечной недостаточностью. Источником белка в рационе контрольных крыс было говяжье мясо, у подопытных — филе кальмара тихоокеанского. Рацион в подопытной группе животных превосходил таковой в контрольной группе по содержанию незаменимых аминокислот, таурина, микро- и макроэлементов. Исследования показали, что качественный состав пищи влияет на толерантность миокарда интактных крыс к строфантину. Так, отрицательный хронотропный эффект в контроле появлялся в дозе 5,6—0,4 мг/кг, в опыте — 3,4—0,3 мг/кг. Нарушения сердечного ритма регистрировали в контроле в дозе 9,3—0,8 мг/кг, в опыте — в дозе 13,7—1,2 мг/кг.

Следует отметить, что высокобелковый рацион, стимулируя функцию смешанной оксидазы печени, усиливает метаболизм лекарственных средств и их удаление из сыворотки крови (L. Puzynska, 1978). Высокоуглеводный рацион

он, наоборот, угнетает их эффекты. Изменения активности на содержание редуктазной системы, та — цитохрома Р-450, качественного состава ных веществ. Недостатки ферментативной активности организма ксенобиотиков паратов (Т. Ш. Шарп, W. Marshall, А. McLeбелка в пище в периодся на 63 %, теофиллинтеями, полученными (А. Каррас и соавт., 19виях голодания снижализма лекарственныхс трансформация и это токсичности (К. Н. Нменение индукторов предупреждает этот эф

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛ
ИМ НАРУШЕНИЙ НА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ В
Д

До настоящего времени
относятся ли алкоголь
или нет? Однако, несомненно,
гетическую ценность
ным образом отличае
относят к так называе
новременно к ядам
ющим большую соци
1977).

По определению
тающие

По определению а
тающее в себе свойст
го, токсического ксе
тора, причем каждое
прежде всего в завис
Алкоголь и алко
гоприятное

он, наоборот, угнетает метаболизм лекарств и усиливает их эффекты. Изменение количества жира в рационе отражается на содержании в нем белков и углеводов.

Активность микросомальной НАДФ-цитохром-Р-450-редуктазной системы, в частности ее ключевого фермента — цитохрома Р-450, в значительной степени обусловлена качественным составом поступающих в организм питательных веществ. Недостаток в пище белка и некоторых жиров приводит к снижению уровня цитохрома Р-450, угнетению ферментативной активности, к замедлению выведения из организма ксенобиотиков, в том числе и лекарственных препаратов (Т. Ш. Шарманов, 1981; В. А. Конышев, 1985; W. Marshall, A. McLean, 1971). При низком содержании белка в пище в период полужизни антипирина увеличивается на 63 %, теофиллина — на 46 % по сравнению с показателями, полученными при насыщенной белковой диете (А. Каррас и соавт., 1976). Установлено также, что в условиях голодания снижается активность ферментов метаболизма лекарственных средств в печени, замедляется их биотрансформация и это приводит к усилению их действия и токсичности (К. Н. Наджимутдинов и соавт., 1982). Применение индукторов микросомальных ферментов печени предупреждает этот эффект голодания.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ И ВЫЗЫВАЕМЫХ ИМ НАРУШЕНИЙ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

До настоящего времени не завершена дискуссия о том, относятся ли алкогольные напитки к продуктам питания или нет? Однако, несмотря на сравнительно высокую энергетическую ценность алкоголя (7,1 ккал на 1 г), он коренным образом отличается от всех пищевых продуктов; его относят к так называемым носителям пустых калорий и одновременно к ядам наркотического действия, представляющим большую социальную опасность (А. А. Покровский, 1977).

По определению автора, алкоголь — это вещество, сочетающее в себе свойства пищевого продукта, метаболического, токсического ксенобиотика и антиалиментарного фактора, причем каждое из названных качеств проявляется прежде всего в зависимости от примененной дозы.

Алкоголь и алкогольные напитки оказывают неблагоприятное влияние на судьбу многих лекарственных веществ в организме. Однократное или хроническое употребление этилового спирта является противопоказанием к

применению многих лекарственных средств (Н. П. Скакун, А. Н. Олейник, 1984; Н. П. Скакун и соавт., 1985; А. Н. Кудрин и соавт., 1990; Р. Vougrinet, 1979, и др.), так как их взаимодействие может привести к нежелательным реакциям.

Этиловый спирт может оказывать существенное влияние на скорость биотрансформации лекарственных средств в противоположных направлениях (А. Alvares, 1984): в одних случаях происходит ее угнетение вследствие ингибирования соответствующих ферментов печени, в других наблюдается индукция ферментов, приводящая к увеличению, нередко значительному, метаболического клиренса лекарственных средств.

Все это обуславливает значительный интерес к проблеме взаимодействия лекарственных средств и алкоголя, интенсификацию исследований в последнее время (Н. П. Скакун и соавт., 1985; В. Bron, A. Lowack, 1987; В. Chauhan, 1989; Т. Seppälä и соавт., 1989; J. Sullivan и соавт., 1989).

Раздражая слизистую оболочку желудка, этиловый спирт и алкогольные напитки стимулируют секрецию хлористоводородной кислоты, задерживают эвакуацию содержимого желудка, что может облегчать всасываемость лекарственных веществ и ксенобиотиков, повышая их токсичность, а также усиливают ulcerогенное действие салицилатов и основные фармакологические эффекты средств для наркоза (И. С. Чекман и соавт., 1987). Подобное сочетание нередко приводит к серьезным расстройствам функции дыхания, извращению стадийности наркоза, развитию постоперационных осложнений и др.

Взаимодействие этилового алкоголя с другими лекарственными веществами, угнетающими ЦНС (нейролептиками, транквилизаторами, снотворными, седативными, наркотическими анальгетиками и др.), как правило, усиливает действие последних (Н. П. Скакун, А. Н. Олейник, 1984). Например, токсичность барбитуратов в сочетании с алкоголем возрастает на 50 %. С другой стороны, нередко при хроническом алкоголизме это вызывает парадоксальные реакции, более выраженное проявление симптомов алкогольной интоксикации, «антабусное действие». Алкоголь усиливает гипотензивное действие и соответствующие осложнения диуретиков, сосудорасширяющих и гипотензивных средств, гипогликемические эффекты оральных противодиабетических препаратов; задерживает экскрецию мочевой кислоты, противодействует влиянию уродана, цинкофена, цистенала, этамида; проявляет свойства антивитамина по

отношению к тиамину (Н. соавт., 1985; М. Т. Нанаев). Взаимодействие лекарственных уровней, достаточное подом обзоре J. Saulnier и M. На уровне всасывания иот спазм привратника и го желудка. В результате ния и биодоступность м некоторых бензодиазепи счет улучшения раствор ви. Раздражение желудка алкоголя, может ускорить, обычно всасывае На уровне распредел тейнами плазмы и поэ цию протеинов на лекар мость мембран и не с шего начала (диазепам ности в ЦНС. В случае диазепинами и транкви возникают психические Наиболее сильно а лизма лекарств. Введе ностью метаболизиру лированию. Алкоголь ствие на систему МЕ цитохромом Р-450, к лекарств, как барб (тал), варфарин, та фенитоин, пропокс цитохрома Р-450 к увеличивается, удл способствует усилени сического действия пропоксифена на дыхательный депр вторяющийся при способствует инве нием метаболизм средств (фенитоин рина, толбутамид алкоголя наступа

отношению к тиамину (И. С. Чекман, 1980; Н. П. Скакун и соавт., 1985; М. Т. Нанаева и соавт., 1988).

Взаимодействие лекарств и алкоголя имеет несколько уровней, достаточно подробно описанных в фундаментальном обзоре J. Saulnier и M. Talbert (1986).

На уровне всасывания большие дозы алкоголя вызывают спазм привратника и замедляют эвакуацию содержимого желудка. В результате уменьшаются скорость всасывания и биодоступность многих лекарств (диазепама, пенициллина, витаминов). Для части лекарств (тринитрина и некоторых бензодиазепинов) биодоступность нарастает за счет улучшения растворимости или усиления дебита в крови. Раздражение желудка и кишок, обусловленное приемом алкоголя, может ускорить всасывание лекарственных веществ, обычно всасывающихся слабо (аминогликозиды).

На уровне распределения алкоголь не связывается протеинами плазмы и поэтому способен видоизменять фиксацию протеинов на лекарствах. Алкоголь изменяет проницаемость мембран и не способствует растворению действующего начала (диазепам, леводопа, пентобарбитал, в частности в ЦНС. В случае приема алкоголя совместно с бензодиазепинами и транквилизаторами (артаном, мандраком) возникают психические нарушения.

Наиболее сильно алкоголь влияет на уровень метаболизма лекарств. Введенный в организм алкоголь почти полностью метаболизируется, подвергаясь окислению и ацетилированию. Алкоголь может оказывать ингибирующее действие на систему MEOS по принципу конкурентной связи с цитохромом Р-450, который участвует в метаболизме таких лекарств, как барбитураты (фенобарбитал, пентобарбитал), варфарин, талбутамид, мепробамат, карбамазепин, фенитоин, пропоксифен. Вследствие блокады алкоголем цитохрома Р-450 концентрация в плазме этих лекарств увеличивается, удлиняется период их полужизни, что способствует усилению их фармакологического, а также токсического действия. Описаны случаи смерти после введения пропоксифена на фоне алкоголя, который потенцировал дыхательный депрессорный эффект этого анальгетика. Повторяющийся прием алкоголя (хронический алкоголизм) способствует инверсии ферментативной индукции с ускорением метаболизма барбитуратов, противосудорожных средств (фенитоина, карбамазепина), мепробамата, варфарина, толбутамида). При продолжительном употреблении алкоголя наступает адаптация организма и увеличивается содержание внутримикросомального цитохрома Р-450, участвующего как в катаболизме алкоголя, так и в метабо-

лизме лекарств. При применении бета-адреноблокаторов у больных алкоголизмом формируются измененные метаболиты и поэтому эффективность данных препаратов снижена. У больных хроническим алкоголизмом ускоряется ацелирование различных медикаментов, причем у лиц с генетически обусловленной системой медленной инактивации этот процесс протекает значительно быстрее; эти люди становятся быстрыми инактиваторами. При хроническом алкоголизме возможна задержка выведения лекарств.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что алкоголь, изменяя фармакокинетику или активность лекарств, является фактором, способствующим проявлениям побочного действия лекарства. В то же время лекарственное средство может видоизменять фармакокинетику алкоголя. Ряд лекарств (например, метронидазол, хлорпропамид, цефалоспорины) дают антабусный эффект. Тезис «Лекарство и алкоголь абсолютно несовместимы» должен стать главенствующим при проведении фармакотерапии. Только тогда она может быть эффективной и безопасной.

Глава 6. ПИЩА КАК ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ДРУГИХ КСЕНОБИОТИКОВ

Пищевые продукты могут содержать различного рода ксенобиотики, которые являются негативным фактором, в ряде случаев оказывающим определенное влияние на реализацию фармакологического эффекта. Среди более чем 50 тысяч химических агентов, которые могут попасть с пищей в организм человека, около 7 % составляют медикаментозные средства, 2 % — антипаразитарные субстанции, 3 % — наполнители, 5 % — косметика, 4 % — пищевые добавки и еще ряд других ксенобиотиков (А. Rottoli и соавт., 1988).

Поэтому современный человек, кроме естественных ингредиентов пищи, принимая одновременно энтеральным путем лекарства и пищу, вольно или невольно является объектом взаимодействия лекарственных веществ и химических, биологических и других агентов — контаминантов пищевых продуктов из окружающей среды (природного и антропогенного происхождения). В настоящее время к приоритетным загрязнителям пищевых продуктов относят: токсичные металлы (свинец, кадмий, ртуть и др.); радиоизотопы, пестициды, их метаболиты и продукты деградации; нитраты, нитриты и нитрозосоединения; полициклические

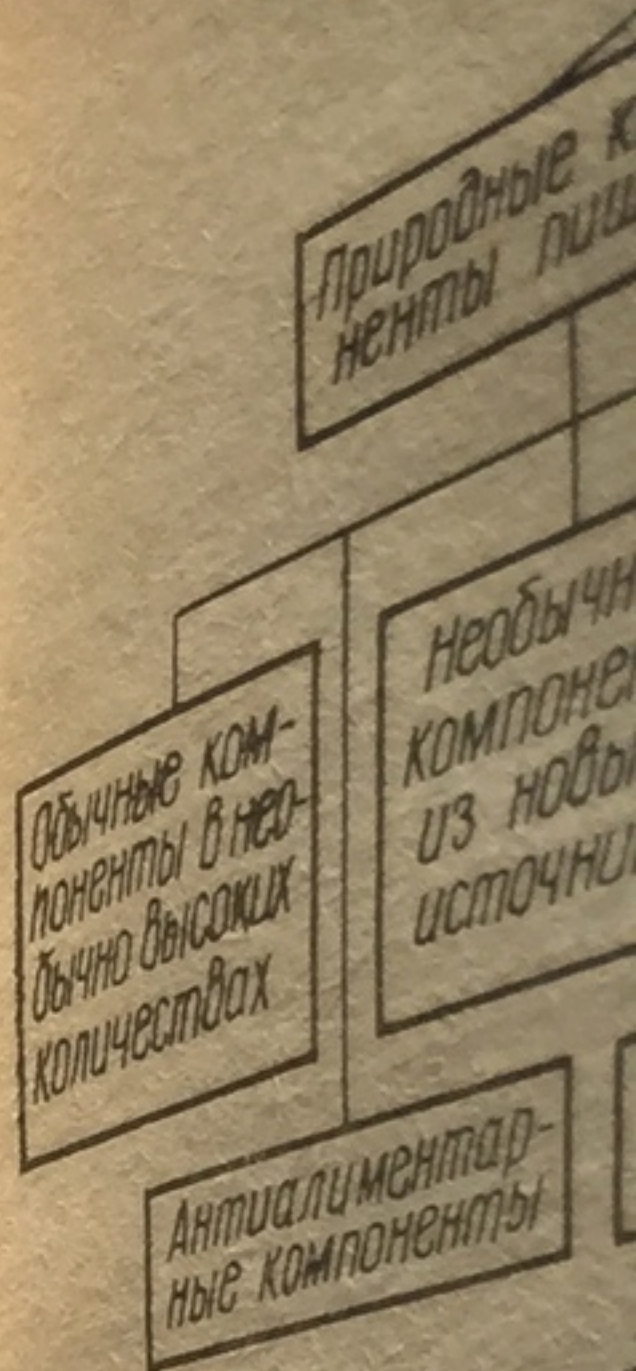


Рис. 8. Чужеродные ингибиторы

ароматические угле-
лы; стимуляторы
(гормоны, антибиотики)
органические соедине-
материала; асбест
большой частью а-
зрения безопасност
имеют природные
дения — бактерии
паразиты сельско
(В. А. Тутельян и
представлены на р
Основным путе
ственными средст
чебные мероприят
ляторов роста с
(Т. В. Воробьева,
ламед, Я. Л. Кос
1986; W. Horwitz,
1982; M. Pattny,
Наиболее рас
препаратов, при
ве сельскохозяйс
альные средства
раны и др.), го
антиоксиданты и
макологических
Антибиотики
емых ингибито

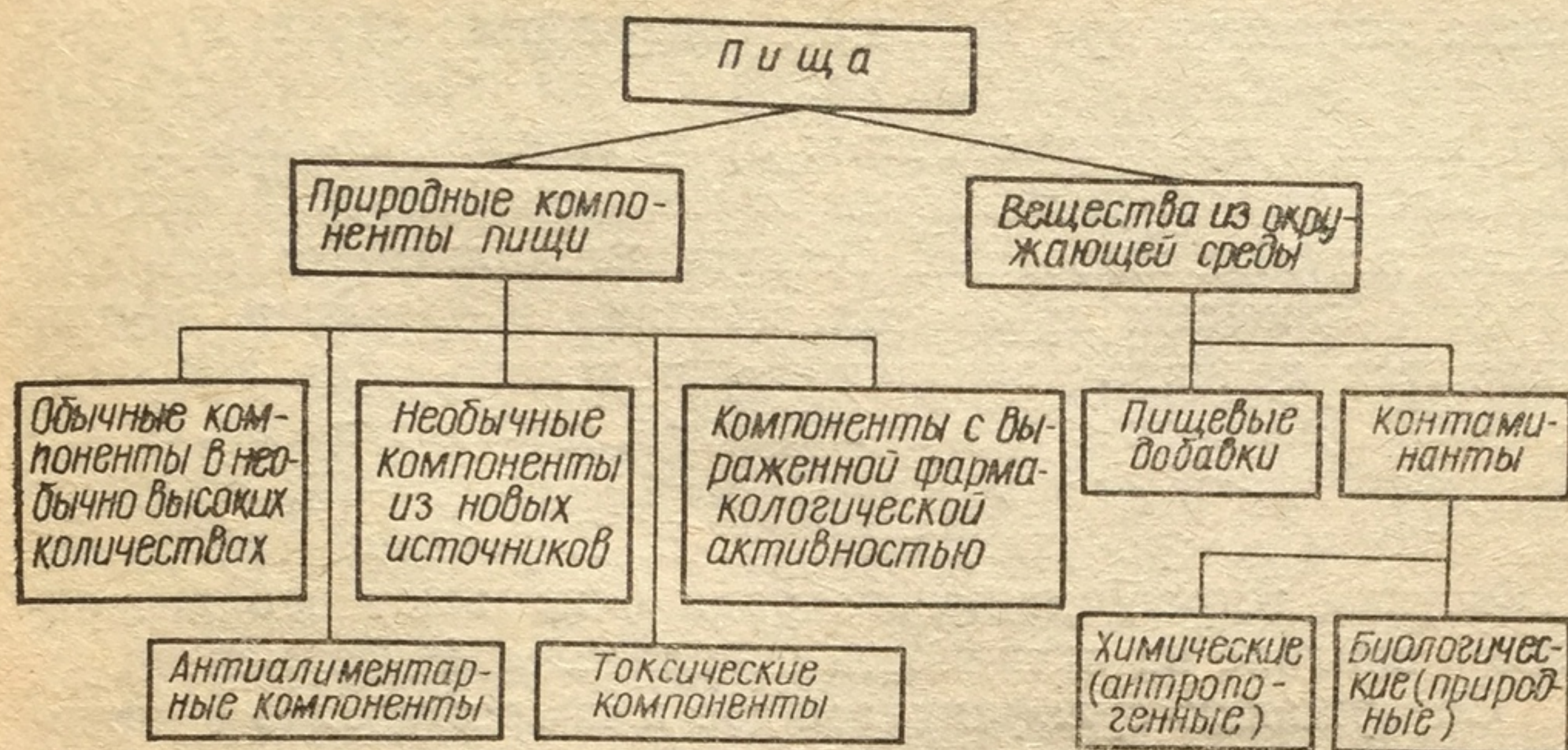


Рис. 8. Чужеродные ингредиенты пищи

ароматические углеводы; полигалогенные ди- и терфенилы; стимуляторы роста сельскохозяйственных животных (гормоны, антибиотики); фтористые соединения; селен, органические соединения, освобождающиеся из упаковочного материала; асбест. Кроме указанных выше химических, большей частью антропогенных контаминантов, с точки зрения безопасности пищевых продуктов важное значение имеют природные контаминанты биологического происхождения — бактерии и бактериальные токсины, микотоксины, паразиты сельскохозяйственных животных и вирусы (В. А. Тутельян и соавт., 1987). Чужеродные ингредиенты представлены на рис. 8.

Основным путем загрязнения пищевых продуктов лекарственными средствами являются профилактические и лечебные мероприятия и использование их в качестве стимуляторов роста сельскохозяйственных животных и птицы (Т. В. Воробьева, 1980; Л. Росивал и соавт., 1982; Д. Б. Меламед, Я. Л. Костюковский, 1986; Г. Р. Робертс и соавт., 1986; W. Horwitz, 1981; W. Winterlin, G. Hall, 1981; M. Petz, 1982; M. Pattny, 1983; J. Garner, 1984).

Наиболее распространенными группами лекарственных препаратов, применяющихся в промышленном производстве сельскохозяйственной продукции, являются антибактериальные средства (антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и др.), гормональные препараты, транквилизаторы, антиоксиданты и ряд других препаратов из различных фармакологических групп.

Антибиотики применяются, как правило, в так называемых нутритивных дозах (количествах, меньших, чем лечебные дозы) с целью (В. Эйхлер, 1985): 1) уменьшения

риска инфекции при массовом содержании скота; 2) обеспечения лучшего усвоения корма (и тем самым более высокой мясной продуктивности); 3) удлинения сроков хранения мяса за счет уменьшения количества бактерий, находящихся в тушах животных. Остаточные количества антибиотиков в пищевых продуктах, попадая в организм внутрь, являются причиной возникновения целого ряда побочных реакций (аллергические проявления, дисбактериоз), а также увеличивают риск возникновения резистентных штаммов патогенных микроорганизмов (Т. В. Воробьева, 1980). Антибиотики тетрациклинового ряда оказывают неблагоприятное влияние на активность окислительных ферментов.

Содержанию сульфаниламидов и нитрофуранов в пищевых продуктах посвящена обзорная работа Д. Б. Меламеда и Я. Л. Костюковского (1986). Сульфаниламиды способны циркулировать по пищевым цепям, переходить из кормов и воды в кровь, органы и ткани животных, молоко, яйца, мед и при их использовании — в организм человека (F. Belliardo, 1981; B. Cox, L. Krzeminski, 1982; O. Parks, 1984; O. Siegmann, V. Neuman, 1984). Широкое и длительное использование сульфаниламидов может явиться причиной распространения у животных значительного числа видов бактерий, устойчивых к действию этих препаратов. Такие резистентные формы микроорганизмов могут попадать в организм человека и затруднять лечение заболеваний, вызванных ими. Применение сульфаниламидов и нитрофуранов в животноводстве и птицеводстве, особенно в случаях нарушения правил — случайного или преднамеренного завышения доз препаратов — может привести к существенному загрязнению некоторых продуктов этими лекарственными препаратами. Поэтому необходим выборочный контроль ряда продуктов животноводства и птицеводства, при производстве которых использовались эти препараты. В продуктах животноводства наиболее часто находят остатки сульфадиметоксина, сульфадимезина, норсульфазола, сульфамеразина, сульфапиримидина, сульфидина, сульфапиридазина, стрептоцида (W. Horwitz, 1981; V. Betina, 1983; M. Thomas, 1983; S. Stout, 1984). Считают, что наличие остаточных количеств сульфаниламидов в молоке более опасно, чем в мясе и мясных продуктах. Поэтому в ряде стран допустимая концентрация сульфаниламидов в молоке находится на уровне 0,01 мг/кг, а содержание отдельных препаратов этого вида, например, сульфапиридина и сульфамеразина вообще не допускается (G. Perin, 1981).

Производные оксихинолина также могут нанести определенный вред, попадая в организм с пищей. Так, в Японии

в 50-х годах была
тельным исходом)
ми препаратами и
миелооптиконевро
что причиной эпи
препарата мексафо
пы. Этот синдром
так как там при л
меняли этот пре
языке, напечатанн
ми ясными или их
логичные тексты на

Гормональные
ции роста животны
кие препараты (пр
эстрол (В. Эйхлер
паратов может ост
зывать у человек
В 1980 г. во Фран
вызванная тем, чт
кармливали живот
точные количества
ными.

Транквилизатор
пина и другие лека
предупреждения
ных во время тра
предубойном соде
1982). Для сниже
применяют барб
живой массы еже
мясом, эти препа

Из других ле
бета-адреноблока
для лиц с сердечн
Пища, помимо
ряд веществ, ока
низм человека. Д
В. А. Тутельяна
ламед (1986). П
ляются токсическ

Цианогенные
ружены в 2000
вестны и широко
на

в 50-х годах была эпидемия заболевания (иногда со смертельным исходом), вызванного отравлением лекарственными препаратами и названного смон-синдромом (подострая миелооптиконевропатия) (В. Эйхлер, 1985). Установлено, что причиной эпидемии было применение лекарственного препарата мексаформа из данной фармакологической группы. Этот синдром наблюдался исключительно в Японии, так как там при лечении инфекционных заболеваний применяли этот препарат. А предостережения на японском языке, напечатанные на упаковке лекарства, были не такими ясными или их не воспринимали так серьезно, как аналогичные тексты на других языках.

Гормональные препараты используют с целью стимуляции роста животных. В основном применяют тиреостатические препараты (производные тироурацила) и диэтилстильбэстрол (В. Эйхлер, 1985). Некоторое количество этих препаратов может оставаться в мясе животных и способно вызывать у человека нарушение гормонального баланса. В 1980 г. во Франции прошла кампания бойкота телятины, вызванная тем, что производители, вопреки запрету, подкармливали животных эстрогенными препаратами, остаточные количества которых в мясе были весьма существенными.

Транквилизаторы (препараты типа фенотиазина, резерпина и другие лекарственные средства) применяют с целью предупреждения развития стрессовых состояний у животных во время транспортировки к месту убоя при массовом предубойном содержании в стойлах (Л. Росивал и соавт., 1982). Для снижения половой активности молодых быков применяют барбитураты в дозах от 3 до 5 г на 100 кг живой массы ежедневно. Попадая в организм человека с мясом, эти препараты вызывают ряд негативных явлений.

Из других лекарственных средств следует упомянуть бета-адреноблокаторы, которые представляют опасность для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Пища, помимо лекарственных препаратов, содержит еще ряд веществ, оказывающих токсическое действие на организм человека. Довольно подробно они описаны в работах В. А. Тутельяна (1983), Я. Л. Костюковского и Д. Б. Меламеда (1986). Причиной многих пищевых отравлений являются токсические компоненты пищевых продуктов.

Цианогенные гликозиды, а их известно около 30, обнаружены в 2000 растений различных видов. Наиболее известны и широко встречаются амигдалин, линамарин, пруназин, дхуррин, вицианин и др. Эти вещества при взаимодействии с кислотами или под воздействием соответствующей

щих ферментов могут образовывать цианистый водород — один из наиболее сильных ингибиторов цитохромоксидазы. Их довольно часто и в относительно высоких концентрациях обнаруживают в маниоке, сорго, просе, чечевице, бобовых, миндале, персиках, вишнях, сливах, абрикосах и других растениях (L. Brimer, S. Christensen, 1983; G. Kuroki и соавт., 1984; C. Reilly, W. Okie, 1985). Из миндаля, яблок, абрикосов, вишен, персиков, груш, слив и айвы выделен гликозид амигдалин, из лавровишни — пруназин, из сорго — дхуррин, из маниоки и фасоли лима — линамарин и мало-таустралин. Листья и клубни маниоки, широко используемые в пищу в ряде стран Африки, вызывают развитие синдрома полиневропатии (В. А. Тутельян, 1983). В ряде стран Средиземноморья (Египет, Греция, Италия и др.) достаточно часто встречается заболевание, характеризующееся развитием гемолитической желтухи, увеличением печени и селезенки. Доказано, что это заболевание связано с употреблением в пищу конских бобов, содержащих гликозиды — вицин и конвицин, которые в пищеварительном тракте под действием бета-глюкозидазы гидролизуются до соответствующих агликонов — дивидина и изоурамила, которые обладают выраженной способностью окислять SH-глютатион. У лиц с наследственной недостаточностью эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ответственного за образование восстановленного SH-глютатиона, употребление в пищу конских бобов сопровождается развитием гемолитического синдрома, названного фавизмом и обусловленного острым дефицитом SH-глютатиона (J. Jattalian и соавт., 1977; M. D'Aquino и соавт., 1981). Авторы сообщают, что в Иране данная патология встречается у 2—9 человек на 10 тыс. жителей. В Индии и некоторых других странах известно заболевание, характеризующееся поражением скелета и нервной системы, — латиризм, возникновение которого связано с употреблением в пищу некоторых видов гороха. Вообще, бобовые довольно часто являются причиной интоксикаций, что связано с высоким содержанием в них лектинов (фитотоксинов пептидной природы). Последние содержатся в соевых бобах, фасоли обыкновенной, красной и белой. Случаи пищевых отравлений встречаются при употреблении этих продуктов в сыром или недоваренном виде. Замачивание фасоли в воде в течение 18 ч приводит к удалению 20—65 % лектинов (В. А. Тутельян, 1983).

Также опасно использование в пище «верескового» меда, содержащего андромедотоксины (поражают ЦНС, что проявляется судорогами, диспное, параличами) (P. Scott

и соавт., 1971; V. Ра
видов грибов, содержа
В предыдущих г
ное влияние на орга
ществ, называемых
кофеина, теобромин
муляторы нервной
филлин), являющие
и чая, также как
норадреналин, серо
дуктах животного
растительного (тома
происхождения, мо
достаточных для пр
сти, и оказывать те
особенно на людей,
ми, например, гипе
ский, 1979; W. Love

Следует также
пасность фармакот
ними нежелательн
следние нередко са
негативные симпто
слабление стула. Э
в своем всемирно
науки» выдающийся
еще почти 1000 ле
пищи оказывает ра
с молоком..., кисло
Указанные негатив
широко известным
в табл. 24.

В настоящее вр
пищевой аллергией
мянутых выше ком
заболеваниях киш
бинация может вы
Когда мы едим гр
лучше, чем при р
дуктов. Благопри
гом. С другой сто
происходит разн
кислоты.

и соавт., 1971; V. Patwardhan, J. White, 1973), и различных видов грибов, содержащих токсины.

В предыдущих главах нами уже обсуждалось негативное влияние на организм ряда биологически активных веществ, называемых социальными токсикантами (этанола, кофеина, теобромина, теофиллина, биогенных аминов). Стимуляторы нервной деятельности (кофеин, теобромин, теофиллин), являющиеся специфическими компонентами кофе и чая, также как и биогенные амины (тирамин, ДОФА, норадреналин, серотонин), обнаруженные во многих продуктах животного (сыры, печень, рыба соленая и др.) и растительного (томаты, апельсины, бананы, ананасы и др.) происхождения, могут поступать с пищей в концентрациях, достаточных для проявления фармакологической активности, и оказывать тем самым неблагоприятное воздействие, особенно на людей, страдающих некоторыми заболеваниями, например, гипертонической болезнью (А. А. Покровский, 1979; W. Lovenberg, 1973).

Следует также помнить, что на эффективность и безопасность фармакотерапии может влиять прием вместе с ними нежелательных сочетаний пищевых продуктов. Последние нередко сами по себе вызывают у некоторых людей негативные симптомы: подташнивание, вздутие живота, послабление стула. Эти явления известны очень давно. Так, в своем всемирно известном трактате «Канон врачебной науки» выдающийся мыслитель и врач древности Авиценна еще почти 1000 лет тому назад писал: «Смешение разной пищи оказывает различные влияния..., не следует есть рыбу с молоком..., кислое молоко с редькой или с мясом птиц». Указанные негативные сочетания продуктов, составленные широко известным диетологом Г. Шелтоном, представлены в табл. 24.

В настоящее время установлено, что у лиц, страдающих пищевой аллергией или непереносимостью к одному из упомянутых выше компонентов пищи, а также при хронических заболеваниях кишок (например, энтероколите) такая комбинация может вызвать обострение основного заболевания. Когда мы едим гречневую кашу с молоком, то ряд входящих в эти продукты аминокислот и сам белок усваиваются лучше, чем при раздельном употреблении указанных продуктов. Благоприятно сочетание трескового филе с творогом. С другой стороны, в салате из огурцов и помидоров происходит разрушение ферментами огурца аскорбиновой кислоты, содержащейся в составе помидоров.

Таким образом, физиологические факторы (среди которых одно из основных мест занимает прием пищи), участ-

Таблица 24. Совместимость продуктов по Г. Шелтону и рекомендациям других диетологов (И. И. Литвина, 1989)

	Мясо, рыба, птица (постные)	Зернобобовые	Масло сливочное, сливки	Сметана	Масло растительное	Сахар, кондитерские изделия	Хлеб, крупы, картофель	Фрукты кислые, помидоры	Фрукты сладкие, сухофрукты	Овощи зеленые и некрахмалистые	Овощи крахмалистые	Молоко	Творог, кисломолочные продукты	Сыр, брынза	Яйца	Орехи
Мясо, рыба, птица (постные)	х	2	2	2	2	2	2	2	2	4	3	2	2	2	2	2
Зернобобовые	2	х	2	4	4	2	3	2	2	4	4	2	2	2	2	2
Масло сливочное, сливки	2	2	х	3	2	2	4	4	2	4	4	3	2	3	2	2
Сметана	2	4	3	х	3	2	4	4	3	4	4	2	4	3	3	2
Масло растительное	2	4	2	3	х	2	4	4	3	4	4	2	4	3	3	2
Сахар, кондитерские изделия	2	2	2	2	2	х	2	2	2	4	2	2	2	2	2	4
Хлеб, крупы, картофель	2	3	4	4	4	2	х	2	2	4	2	2	2	2	2	2
Фрукты кислые, помидоры	2	2	4	4	4	2	2	х	3	4	3	2	3	4	2	3
Фрукты сладкие, сухофрукты	2	2	2	3	3	2	2	3	х	4	3	2	3	4	2	4
Овощи зеленые и некрахмалистые	4	4	4	4	4	4	4	4	4	х	4	3	4	2	2	3
Овощи крахмалистые	3	4	4	4	4	2	4	3	3	4	х	2	4	4	4	4
Молоко	2	2	3	2	2	2	2	2	3	4	х	3	4	4	3	4
Творог, кисломолочные продукты	2	2	2	4	2	2	2	3	3	2	3	х	2	2	2	2
Сыр, брынза	2	2	3	3	2	2	2	3	4	4	4	2	х	2	2	2
Яйца	2	2	2	3	2	2	3	4	2	4	4	2	х	4	2	4
Орехи	2	3	2	2	4	2	3	2	2	4	4	2	х	2	2	х

Примечание. 4 — хорошо, 3 — допустимо, 2 — плохо.

Методики
 приготовления
 лечебных, фун-
 густствующих
 дом, возраст
 освещен в мо-
 доление» (11
 Мы же ост
 имодействия
 висимости от
 метить, что
 ГОСТом 13273
 1) лечебны
 К ним относят
 (например, бат
 воды с минера-
 вышенное коли
 других микроэ
 и др.);
 2) лечебно-с
 8 г/л. Исключе
 сентуки № 4 с
 3) столовые
 шие биологичес
 Помимо
 ные воды кля
 Обычно мин
 день. Разовую
 чета 3,3 мл на
 от 3/4 до 1 1/2
 минеральной
 500—1000 мл.
 1600 мл).
 Желчных путей
 нированных

вующие в регуляции всасывания, распределения и метаболизма ксенобиотиков, влияют на превращение лекарственных препаратов в организме и модифицируют их токсичность.

Глава 7. ОСОБЕННОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД И ПИЩИ

Методики питьевого лечения при патологии органов пищеварения определяются диагнозом заболевания, стадией течения, функциональным состоянием органа, наличием сопутствующих заболеваний, реактивностью организма в целом, возрастом больного. Наиболее подробно этот вопрос освещен в монографии Л. А. Серебриной и соавторов «Водолечение» (1983).

Мы же остановимся лишь на основных принципах взаимодействия минеральных вод, назначаемых внутрь, в зависимости от приема пищи. Прежде всего необходимо отметить, что питьевые минеральные воды в соответствии с ГОСТом 13273-73 делят на следующие группы:

1) лечебные с общей минерализацией от 8 до 12 г/л. К ним относятся и воды с более высокой минерализацией (например, баталинская — 21 г/л, лугела — 52 г/л), а также воды с минерализацией менее 8 г/л, если они содержат повышенное количество мышьяка, железа, брома и некоторых других микроэлементов (например, бжни, джермук, саирме и др.);

2) лечебно-столовые с общей минерализацией от 2 до 8 г/л. Исключение составляет лишь минеральная вода ессентуки № 4 с минерализацией 10 г/л;

3) столовые воды с минерализацией 2 г/л, не содержащие биологически активных компонентов.

Помимо классификации по минерализации, минеральные воды группируются по преобладанию ионов (табл. 25).

Обычно минеральную воду пьют перед едой 3 раза в день. Разовую дозу для питья принято определять из расчета 3,3 мл на 1 кг массы тела больного, что составляет от $\frac{3}{4}$ до 1 $\frac{1}{2}$ стакана на прием. Последнее относится к минеральным водам, назначаемым наиболее часто с минерализацией от 2 до 10 г/л. Суточная доза при этом равна 500—1000 мл.

Несколько большие дозы воды в течение суток (1200—1600 мл) назначают больным с заболеваниями печени и желчных путей в целях усиления выделения желчи и дренирования желчных путей, больным сахарным диабетом

при склонности к кетоацидозу для выведения шлаков и нормализации обмена веществ, при некоторых урологических заболеваниях.

Меньшее количество воды на прием (50—150 мл) в течение суток (1—2 1/2 стакана) назначают больным при склонности к поносу, с пониженной эвакуационной и моторной функцией желудка, больным с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Большое значение имеет время приема минеральной воды по отношению к приему пищи (Л. А. Серебрина и соавт., 1983). Особенности физиологического действия и лечебный эффект минеральных вод различны в зависимости от того, принята ли минеральная вода до, во время или после еды. Для получения выраженного терапевтического эффекта прием минеральной воды следует рекомендовать натощак, так как она быстрее эвакуируется из желудка и быстрее достигает тонкой кишки.

Назначая минеральную воду натощак, предполагают, что она окажет непосредственное воздействие на рецепторы желудка и железистый аппарат его, стимулируя выделение гастрина, компоненты ее будут всасываться в пищеварительном канале (пилорическое действие минеральной воды).

При соприкосновении минеральной воды с пилорическим отделом желудка выделяется гастрин, и чем дольше вода задерживается в желудке, тем длительнее гуморальная (гастриновая) фаза секреции. Удлинению последней способствует также смешивание в желудке минеральной воды с пищей. Поэтому время приема минеральной воды по отношению к приему пищи определяется характером секреторной функции желудка. При пониженной секреторной функции желудка воду назначают за 30 мин до еды.

При эвакуации минеральной воды из желудка и поступлении ее в двенадцатиперстную кишку наступает торможение желудочной секреции, что объясняется прекращением выделения гастрина и усилением выделения секретина, который и обуславливает тормозной эффект (дуоденальное действие минеральной воды).

Прием минеральной воды за 1 ч — 1 ч 30 мин до еды рассчитан на то, что к моменту поступления пищи в желудок вода успеет эвакуироваться в двенадцатиперстную кишку, появится тормозной дуоденальный рефлекс, что приведет к снижению кислотообразования. Вместе с тем у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе нестойкой ремиссии или обострения тормозной дуоденальный рефлекс при приеме минеральной воды за 1,5 ч до еды отсутствует (Л. А. Серебрина и соавт., 1983). Поэтому назначе-

Таблица 25. Основные минеральные воды (И. Название

Гидрокарбонатные воды

авадхара
боржом
дилижан
ласточка
лужанская № 1
набеглави
поляна квасова
саирме
свалаява
уцера

Хлоридные воды:

ак-су
бируте
вальмиерская
долинская
друскининкай
лугела
минская
миргородская
нарзан

нижнесергинская
тюменская

Сульфатные воды:

ашхабадская
баталинская
кашинская
краинская
лысогорская
московская

Мышьяковистые воды:

авадхара

кармадон

Гидрокарбонатные хлориды:

арзни
горячий ключ
джава
эссендуки № 4
эссендуки № 17
зарамаг
звара
исти-су (верхний)
казбеги
куальник № 4

Гидрокарбонатные сульфиды:

аршан
джермук

Таблица 25. Основные бутылочные лечебные и лечебно-столовые минеральные воды (И. Г. Шеметило, М. Г. Воробьев, 1982)

Название	Минерализация (г/л)	Местонахождение источника
Гидрокарбонатные воды:		
авадхара	6—7	ГССР
боржоми	6,2—7,2	ГССР
дилижан	3,2—4	АрмССР
ласточка	4—4,3	РСФСР
лужанская № 1	2,8—3,8	УССР
набеглави	6,5—7,5	ГССР
поляна квасова	9—11	УССР
саирме	2,8—3,8	ГССР
свалява	9—9,7	УССР
уцера	9—10	ГССР
Хлоридные воды:		
ак-су	4—4,6	РСФСР
бируте	2,4—2,8	ЛитССР
вальмиерская	5,8—6,5	ЛатвССР
долинская	2—2,8	г. Нальчик
друскининкай	4,8—5,8	ЛитССР
лугела	45—60	ГССР
минская	5,5—6,5	БССР
миргородская	2,5—3,2	УССР
нарзан	8—8,2	РСФСР
нижнесергинская	6—6,3	РСФСР
тюменская	5,5—6	РСФСР
Сульфатные воды:		
ашхабадская	3,2—3,8	ТССР
баталинская	19—21	РСФСР
кашинская	2,5—3,8	РСФСР
краинская	2,2—2,8	РСФСР
лысогорская	17—21	РСФСР
московская	3,5—4,2	РСФСР
Мышьяковистые воды:		
авадхара	4,8—6,1	ГССР
кармадон	8—8,8	РСФСР
Гидрокарбонатные хлоридные воды:		
арзни	4,2—5,5	АрмССР
горячий ключ	4,2—4,5	РСФСР
джава	6—7	ГССР
эссентуки № 4	8—10	РСФСР
эссентуки № 17	11—13	РСФСР
зарамаг	7,5—9,5	РСФСР
звара	3,8—4,8	ГССР
исти-су (верхний)	5,5—7,5	АзССР
казбеги	2—2,5	ГССР
куяльник № 4	2,8—3,1	УССР
семигорская	9,1—12	РСФСР
Гидрокарбонатные сульфатные воды:		
аршан	2,5—3,5	РСФСР
джермук	4—5,5	АрмССР

Продолжение табл. 25

Название	Минерализация (г/л)	Местонахождение источника
кисловодский нарзан	3—3,5	РСФСР
махачкалинская	4—4,2	РСФСР
славяновская	3—4	РСФСР
смирновская	3—4	РСФСР
Хлоридные сульфатные воды:		
алма-атинская	3,8—4,2	КазССР
витаутас	8—8,3	ЛитССР
ергенинская	5—6,5	РСФСР
ижевская	4,9—5,1	РСФСР
липецкая	3,5—4,8	РСФСР
новоижевская	15—17	РСФСР
угличская	3,5—4,5	РСФСР
феодосийская	4—5	УССР
хиловская, скважина 1/59	3,5—4,9	РСФСР
шаамбара № 2	16—16,5	ТаджССР
Бромистые и йодистые воды:		
лугела	45—60	ГССР
нижнесергинская	6,5—7,5	РСФСР
семигорская	9,1—12	РСФСР
талицкая	9—10	РСФСР
тюменская	4,1—4,5	РСФСР
Железистые воды:		
алчанская	0,7—0,9	РСФСР
буковинская	2,2—2,6	УССР
дарасун	2—2,5	РСФСР
кука	2,2—3	РСФСР
ласточка	4—4,3	РСФСР
марциальная, скважина 3К	0,4—0,7	РСФСР
полюстрово	0,2—0,3	Ленинград
турш-су	2,3—2,8	АзССР
шмаковка	1,1—1,3	РСФСР
Борные воды:		
кармадон, скважина 29 р	2—3,5	РСФСР
зарамаг	7,5—9,5	РСФСР
лазаревская	2,5—3,5	РСФСР
поляна квасова	9—11	УССР
поляна купель	8,5—11	УССР
семигорская	10—11,5	РСФСР

ние минеральной воды в этих случаях до еды теряет смысл. Некоторые больные, особенно при наличии выраженных явлений ацидизма, плохо переносят прием минеральной воды до еды (усиливается изжога, отрыжка кислым содержанием желудка, иногда появляется болевой синдром).

Следует отметить, что углекислые, хлоридные и хлоридно-гидрокарбонатные воды, воды с более высокой минерализацией, независимо от времени их приема, преимущественно стимулируют секрецию; гидрокарбонатно-сульфатные и гидрокарбонатные воды тормозят уровень кислотообра-

зования. Методика
личных заболеваний
Кроме характере
определении време
мо учитывать и с
ции. При замедлен
ную воду после е
Такая методика в
водородных ионов
более быстрой эва
вует более быстрой
Определенное з
вестно, что ошела
приемом минераль
нальную тормозную
При лечебном п
минеральных вод
вых соков и напитк
П. С. Кац, 1986); т
сок — 2,5—3; апель
3,9—4,4, а также п
это следует обра
редко назначают ми
ного контроля за пр
чительно снижены
значения минераль
Длительность п
24 дня. В некоторы
количество минера
либо по определе
принимал воду в т
мендовать продлит
она поступает в пр
аналогичного хими
В домашних ус
минеральной водо
быть увеличена до
доть не раньше че
курсов в течение
питьевого лечения
бенностями течен
родуодените и не
неральной воды в
цидивного лечени
помнить, что длит
вызвать нарушен

зирования. Методика применения минеральных вод при различных заболеваниях представлена в табл. 26.

Кроме характера секреторной функции желудка, при определении времени приема минеральной воды необходимо учитывать и состояние его моторно-эвакуаторной функции. При замедлении ее рекомендуется принимать минеральную воду после еды на высоте диспептических явлений. Такая методика в большей степени снижает концентрацию водородных ионов в содержимом желудка, способствует более быстрой эвакуации в содержимом желудка, способствует более быстрой эвакуации в двенадцатиперстную кишку.

Определенное значение имеет эффект разведения. Известно, что ощелачивание желудочного содержимого перед приемом минеральной воды потенцирует и ускоряет дуоденальную тормозную фазу (Л. А. Серебряна и соавт., 1983).

При лечебном применении как кислых, так и основных минеральных вод следует избегать употребления фруктовых соков и напитков с низким рН (К. Н. Наджимутдинов, П. С. Кац, 1986); таких, как: пекси-кола — 2,4; лимонный сок — 2,5—3; апельсиновый сок — 2,5—3,5; томатный сок — 3,9—4,4, а также пива (рН 4—5). Особенное внимание на это следует обращать амбулаторным больным, которым нередко назначают минеральные воды, и возможности врачебного контроля за правильным применением последних значительно снижены (в отличие от санаторно-курортного назначения минеральных вод).

Длительность питьевого лечения в условиях санатория 24 дня. В некоторых случаях, когда в начале курса лечения количество минеральной воды на прием было уменьшено либо по определенным причинам (обострение и др.) больной принимал воду в течение короткого времени, можно рекомендовать продлить курс лечения дома той же водой, если она поступает в продажу в бутылках, либо с другой водой аналогичного химического состава.

В домашних условиях продолжительность курса лечения минеральной водой при определенных показаниях может быть увеличена до 6 нед. Повторные курсы следует проводить не раньше чем через 3 мес. Обычно достаточно двух курсов в течение года. Время проведения повторного курса питьевого лечения определяется состоянием больного, особенностями течения заболевания. При хроническом пилородуодените и некоторых других заболеваниях прием минеральной воды включается в общий комплекс противорецидивного лечения. В связи с вышеизложенным следует помнить, что длительный прием минеральной воды может вызвать нарушение водно-солевого обмена и кислотно-ос-

Таблица 26. Применение минеральных вод при различных заболеваниях

Заболевания	Рекомендуемые минеральные воды	Состояние воды	Температура воды, °С
Гастрит с повышенной секрецией	Березовская, боржоми, джермук, лужанская, плосковская, свалява, славяновская	С небольшим количеством газа или без газа	18—20
Гастрит с пониженной секрецией	Арзни, аршан, белая горка, дарасун, эссендуки № 4, кемери, миргородская, минская	С газом или без газа	35—40
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Белая горка, березовская, боржоми, буковинская, беркут, джермук, эссендуки № 4, лужанская, плосковская, свалява, скури, славяновская, смирновская	Состояние воды, температурой приема зависят от кислого сока	
Болезни кишечника (колиты)	Арзни, аршан, белая горка, березовская, боржоми, беркут, джермук, дилижан, драговская, голевская, эссендуки № 4, кемери, крымская, куяльник, лужанская, машук № 19, миргородская, плосковская, рычалсу, саирме, свалява, скури, славяновская, смирновская	Без газа	40—45
Болезни печени и желчных путей (гепатиты, холециститы)	Арзни, аршан, березовская, боржоми, буковинская, джермук, дилижан, драговская, эссендуки № 4, ласточка, лужанская, машук № 19, миргородская, плосковская, рычалсу, саирме, свалява, скури, славяновская, смирновская, нафтуса	С небольшим количеством газа или без газа	40—45
Желчнокаменная болезнь	Боржоми, джермук, эссендуки № 4, ласточка, лужанская, плосковская, свалява, славяновская, смирновская	С небольшим количеством газа	40—45
Болезни почек и мочевых путей (пиелит, цистит)	Аршан, березовская, джермук, эссендуки № 4, 20, кишиневская, лужанская, машук № 19, московская, нарзан, рычалсу, свалява, славянов-	Без газа или с газом	18—40

ниях (по В. И. Воробьеву, 1987)

Время приема	Разовая доза воды, способ применения	Число приемов воды в сутки
За 1—1,5 ч до еды, иногда при наличии изжоги, отрыжки, после еды За 10—15 мин до еды или во время еды	200—300 мл. Пить воду следует большими глотками быстро. После еды при отрыжке, изжоге дополнительно 2—3 раза по 50 мл 200—300 мл. Воду пить медленно, не торопясь, небольшими глотками, в течение 2—5 мин 200—300 мл	Три раза: перед завтраком, обедом и ужином То же То же
ра, время и сполотности желудоч-		
Время приема зависит от кислотности желудочного сока	В начале лечения 75—100 мл и постепенно доводят до 150—200 мл; способ применения воды зависит от кислотности желудочного сока	3 раза: утром натощак, перед обедом и ужином
Время зависит от кислотности желудочного сока	200—300 мл. По показаниям разовая доза может быть доведена до 400 мл. В таком случае выпивать не сразу, а в 2—3 приема в течение 30—60 мин	3 раза: утром натощак, перед обедом и ужином
То же	То же	То же
Время приема зависит от кислотности желудочного сока	200—300 мл. Кроме трех обычных приемов перед едой, воду пьют 3 раза через 2,5—3 ч	

Т а б л и ц а 26. Применение минеральных вод при различных заболеваниях

Заболевания	Рекомендуемые минеральные воды	Состояние вод	Температура воды, °С
Гастрит с повышенной секрецией	Березовская, боржом, джермук, лужанская, плосковская, свалява, славяновская	С небольшим количеством газа или без газа	18—20
Гастрит с пониженной секрецией	Арзни, аршан, белая горка, дарасун, эссендуки № 4, кемери, миргородская, минская	С газом или без газа	35—40
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Белая горка, березовская, боржом, буковинская, беркут, джермук, эссендуки № 4, лужанская, плосковская, свалява, скури, славяновская, смирновская	Состояние воды, температурой приема зависят от кислотности сока	
Болезни кишечника (колиты)	Арзни, аршан, белая горка, березовская, боржом, беркут, джермук, дилижан, драговская, голевская, эссендуки № 4, кемери, крымская, куяльник, лужанская, машук № 19, миргородская, плосковская, рычалсу, саирме, свалява, скури, славяновская, смирновская	Без газа	40—45
Болезни печени и желчных путей (гепатиты, холециститы)	Арзни, аршан, березовская, боржом, буковинская, джермук, дилижан, драговская, эссендуки № 4, ласточка, лужанская, машук № 19, миргородская, плосковская, рычалсу, саирме, свалява, скури, славяновская, смирновская, нафтуса	С небольшим количеством газа или без газа	40—45
Желчнокаменная болезнь	Боржом, джермук, эссендуки № 4, ласточка, лужанская, плосковская, свалява, славяновская, смирновская	С небольшим количеством газа	40—45
Болезни почек и мочевых путей (пиелит, цистит)	Аршан, березовская, джермук, эссендуки № 4, 20, кишиневская, лужанская, машук № 19, московская, нарзан, рычалсу, свалява, славянов-	Без газа или с газом	18—40

ниях (по В. И. Воробьеву, 1987)

Время приема	Разовая доза воды, способ применения	Число приемов воды в сутки
За 1—1,5 ч до еды, иногда при наличии изжоги, отрыжки, после еды	200—300 мл. Пить воду следует большими глотками быстро. После еды при отрыжке, изжоге дополнительно 2—3 раза по 50 мл	Три раза: перед завтраком, обедом и ужином
За 10—15 мин до еды или во время еды	200—300 мл. Воду пить медленно, не торопясь, небольшими глотками, в течение 2—5 мин	То же
ра, время и сполотности желудоч-	200—300 мл	То же
Время приема зависит от кислотности желудочного сока	В начале лечения 75—100 мл и постепенно доводят до 150—200 мл; способ применения воды зависит от кислотности желудочного сока	3 раза: утром натощак, перед обедом и ужином
Время зависит от кислотности желудочного сока	200—300 мл. По показаниям разовая доза может быть доведена до 400 мл. В таком случае выпивать не сразу, а в 2—3 приема в течение 30—60 мин	3 раза: утром натощак, перед обедом и ужином
То же	То же	То же
Время приема зависит от кислотности желудочного сока	200—300 мл. Кроме трех обычных приемов перед едой, воду пьют 3 раза через 2,5—3 ч	

Заболевания	Рекомендуемые минеральные воды	Состояние воды	Температура воды, °С
Ожирение	ская, смирновская, наф- туса Арзни, аршан, боржоми, дарасун, джермук, ди- лижан, драговская, ес- сентуки № 4, крымская, куяльник, ласточка, ма- шук № 19, плосковская, рычалсу, скури, лужан- ская	18—20 Состояние воды, время и висят от кислотности желу	
Сахарный ди- абет	Березовская, боржоми, джермук, дзаусуар, ди- лижан, драговская, ес- сентуки № 4, крымская, куяльник, ласточка, ма- шук № 9, плосковская, рычалсу, саирме	18—20	

Примечание. Курс питьевого лечения должен составлять не более 1 мес.

новного состояния. Поэтому при длительном применении гидрокарбонатных вод рекомендуется следить за реакцией мочи. Так, при сдвиге последней в щелочную сторону питье-
вое лечение следует прекратить из-за возможного развития фосфатурии.

Питьевой режим при лечении минеральными водами различных заболеваний пищеварительного тракта имеет свои особенности. Изучение этой специфики, а также пра-
вильное использование накопленного опыта позволяет из-
бежать осложнений и добиться эффекта при питьевом баль-
неологическом лечении. В частности, в качестве примера
следует привести результаты, изложенные в монографии
Е. Б. Выгоднер («Физические факторы в гастроэнтероло-
гии», 1987).

Как отмечает автор, в связи с наличием у ряда больных
бальнеологической реакции (усиление клинических прояв-
лений заболевания) при питьевом лечении ряд исследова-
телей предложили изменить методику приема воды по сра-
внению с классической, предусматривающей соблюдение
интервала 90 мин до приема пищи; Л. А. Терентьева (1979),
Ю. С. Осипов и соавторы (1979), В. Д. Полушина (1983)
предлагают больным с гиперацидным синдромом назначать
воду за 20—30 мин до еды, рассчитывая на исключительно
антацидное действие; В. Т. Коробицын (1978), Б. М. Грин-

Продолжение табл. 26

Время приема	Разовая доза воды, способ применения	Число приемов воды в сутки
способ приема за- дочного сока	200—300 мл	3 раза
	200—300 мл	2 раза

После перерыва 2—3 мес курс лечения можно повторить.

берг, Л. А. Глушкова (1979) — на высоте пищеварения че-
рез 45—60 мин после приема пищи; М. Ф. Лендьел (1983) —
через 30 мин после еды и далее каждые 30 мин.

Как указывает Е. Б. Выгоднер (1987), предлагавшиеся
модификации имеют ряд погрешностей, связанных с мето-
дически не всегда корректными подходами: изучением либо
однократного действия вод без результатов курсового ле-
чения, либо суждение о действии минеральных вод прово-
дилось на основании результатов курсового лечения, вклю-
чающего ряд курортных факторов, где трудно вычлени-
ть роль минеральной воды.

Кроме того, как отмечает автор, исследователи не сопо-
ставляли влияние различных питьевых режимов на функ-
ции гастродуоденальной системы. Заключение же о пре-
имуществах того или иного метода базировалось в основ-
ном на данных изучения желудочной секреции, не привле-
кая других показателей, характеризующих сдвиги в регу-
ляторных системах организма. Е. Б. Выгоднером (1987)
было проведено строгое программное исследование, в ко-
тором были выделены две группы больных гастродуодени-
том, сходные по клинической характеристике (больные в
возрасте 30—50 лет с давностью заболевания 3—5 лет, лег-
кой и средней формой течения болезни в фазе затухающего
обострения и неполной ремиссии заболевания). У одной из

Заболевания	Рекомендуемые минеральные воды	Состояние воды	Температура воды, °С
Ожирение	ская, смирновская, нафтуса Арзни, аршан, боржоми, дарасун, джермук, дилижан, драговская, эс-сентуки № 4, крымская, куяльник, ласточка, машук № 19, плосковская, рычалсу, скури, лужанская	18—20 Состояние воды, время и висят от кислотности желу	
Сахарный диабет	Березовская, боржоми, джермук, дзаусуар, дилижан, драговская, эс-сентуки № 4, крымская, куяльник, ласточка, машук № 9, плосковская, рычалсу, саирме	18—20	

Примечание. Курс питьевого лечения должен составлять не более 1 мес.

новного состояния. Поэтому при длительном применении гидрокарбонатных вод рекомендуется следить за реакцией мочи. Так, при сдвиге последней в щелочную сторону питье-вое лечение следует прекратить из-за возможного развития фосфатурии.

Питьевой режим при лечении минеральными водами различных заболеваний пищеварительного тракта имеет свои особенности. Изучение этой специфики, а также правильное использование накопленного опыта позволяет избежать осложнений и добиться эффекта при питьевом бальнеологическом лечении. В частности, в качестве примера следует привести результаты, изложенные в монографии Е. Б. Выгоднер («Физические факторы в гастроэнтерологии», 1987).

Как отмечает автор, в связи с наличием у ряда больных бальнеологической реакции (усиление клинических проявлений заболевания) при питьевом лечении ряд исследователей предложили изменить методику приема воды по сравнению с классической, предусматривающей соблюдение интервала 90 мин до приема пищи; Л. А. Терентьева (1979), Ю. С. Осипов и соавторы (1979), В. Д. Полушина (1983) предлагают больным с гиперацидным синдромом назначать воду за 20—30 мин до еды, рассчитывая на исключительно антацидное действие; В. Т. Коробицын (1978), Б. М. Грин-

Время приема	Разовая доза воды, способ применения	Число приемов воды в сутки
--------------	--------------------------------------	----------------------------

способ приема за- дочного сока	200—300 мл	3 раза
-----------------------------------	------------	--------

	200—300 мл	2 раза
--	------------	--------

После перерыва 2—3 мес курс лечения можно повторить.

берг, Л. А. Глушкова (1979) — на высоте пищеварения через 45—60 мин после приема пищи; М. Ф. Лендьел (1983) — через 30 мин после еды и далее каждые 30 мин.

Как указывает Е. Б. Выгоднер (1987), предлагавшиеся модификации имеют ряд погрешностей, связанных с методически не всегда корректными подходами: изучением либо однократного действия вод без результатов курсового лечения, либо суждение о действии минеральных вод проводилось на основании результатов курсового лечения, включающего ряд курортных факторов, где трудно вычлнить роль минеральной воды.

Кроме того, как отмечает автор, исследователи не сопоставляли влияние различных питьевых режимов на функции гастродуоденальной системы. Заключение же о преимуществах того или иного метода базировалось в основном на данных изучения желудочной секреции, не привлекая других показателей, характеризующих сдвиги в регуляторных системах организма. Е. Б. Выгоднером (1987) было проведено строгое программное исследование, в котором были выделены две группы больных гастродуоденитом, сходные по клинической характеристике (больные в возрасте 30—50 лет с давностью заболевания 3—5 лет, легкой и средней формой течения болезни в фазе затухающего обострения и неполной ремиссии заболевания). У одной из

них изучалось влияние минеральной воды (сульфатной калиево-магниевой-натриевой) при приеме ее за 1,5 ч, у другой — за 30 мин до еды 3 раза в день по 150—200 мл на прием, температуры 38 °С.

В обеих группах учитывались: а) динамика клинических проявлений заболевания под влиянием курса питьевого лечения, при котором в качестве лечебного фактора использовалась только минеральная вода на фоне диетического питания (без каких-либо факторов); б) показатели секреторной функции желудка, исследованной фракционным методом до и после питьевого лечения. Изучались базальная секреция в течение 1 ч и стимулированная гистамином (в течение последующих 1,5 ч). Во всех порциях извлеченного при фракционном исследовании желудочного сока определяли количество секрета в миллилитрах, содержание общей и свободной хлористоводородной кислоты, пепсина, а также дебит-час хлористоводородной кислоты; в) данные однократных исследований влияния минеральной воды на показатели внутрижелудочной и внутридуоденальной рН-метрии при приеме ее за 1,5 ч или за 30 мин до еды (прием пищи моделировался путем введения возбuditеля желудочной секреции — гистамина). При этом учитывали изменения базальных значений рН и величину рН при последовательной после приема минеральной воды секреции; г) аналогичные исследования однократного действия минеральной воды, вводимой за 1,5 ч или за 30 мин до раздражителя, после окончания курса лечения; д) содержание гастрин крови, тиреоидных гормонов — трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), кальцитонина, паратгормона в базальных условиях, через 45 мин после однократного приема 200 мл минеральной воды и после курса питьевого лечения; е) иммунологические показатели — лизоцим крови, иммуноглобулины G, A, M до и после курса питьевого лечения. Данные всех полученных исследований сравнивали между собой. По всем изученным параметрам функционального состояния желудка автором было убедительно доказано, что преимущество имеет методика назначения минеральной воды за 1,5 ч до приема пищи.

При приеме воды за 30 мин до еды наблюдается только ее ощелачивающее действие и не успевают развиваться эффекты, связанные с действием интестинальных гормонов. Установленные закономерности касаются питьевого лечения больных гастродуоденитом и дуоденальной язвой московской, миргородской, смирновской, а также гидрокарбонатными натриевыми водами.

Глава 8. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

На лекарственно-пищевые взаимодействия (ЛВП) в ряде случаев, несомненно, оказывают влияние и побочные эффекты, развивающиеся в пищеварительном тракте в результате приема разнообразных лекарственных средств. К наиболее частым побочным эффектам лекарственных средств относятся жалобы на нарушения пищеварительного тракта. В фундаментальном обзоре J. H. Lewis (1986) приводятся данные, согласно которым осложнения фармакотерапии со стороны пищеварительного тракта составляет $\frac{1}{3}$ всех побочных реакций у госпитализированных больных. По материалам Федерального бюро по контролю за медикаментами и пищевыми продуктами (США), на долю медикаментозных поражений пищеварительного тракта в 1984 г. приходилось 18 % всех побочных явлений. Частоту побочных реакций пищеварительного тракта у амбулаторных больных определить трудно. Количество побочных реакций, как правило, увеличивается в связи с применением нескольких лекарств.

Функциональные нарушения, например, тошнота, рвота, наблюдаются в 22—35 % случаев (G. Börsch, 1984). Они находятся на первом месте среди всех побочных реакций пищеварительного тракта и могут вызываться очень многими лекарственными средствами. Вслед за тошнотой и рвотой в порядке снижения частоты идут следующие побочные эффекты (P. Meier, R. Fricker, 1987): диарея, запор, боль в животе, сухость в полости рта, стоматит и глосит, нарушения вкусового восприятия, явления гастрита, кровотечения из органов пищеварительного тракта, язвы желудка и кишок, энтероколиты. Очень редко лекарственные средства повреждают пищевод и поджелудочную железу. Побочные эффекты со стороны печени могут имитировать любое известное заболевание печени от бессимптомного повышения печеночных ферментов и стеатоза до молниеносной печеночной недостаточности, от острого гепатита до цирроза, от чистого холестаза до опухоли печени.

На наш взгляд, побочные эффекты лекарственных средств со стороны пищеварительного тракта целесообразно рассматривать по отделам.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Часто встречаются аллергические поражения слизистой оболочки полости рта, развивающиеся контактным путем. Они возникают при полоскании рта различными растворами дезинфицирующих и других медикаментозных средств во время лечения зубов, применения лекарственных препаратов через рот и методом ингаляции (Ю. К. Купчинская и соавт., 1972). Возможны воспалительные изменения слизистой оболочки губ и полости рта вследствие прямого токсического воздействия солей тяжелых металлов, цитостатических средств, реакции по типу аллергических или иммунологических нарушений (G. Börsch, 1984).

Стоматит, гингивит, глоссит и другие изменения в полости рта вызываются антибиотиками, сульфаниламидами, барбитуратами, нестероидными противовоспалительными средствами, препаратами йода, новокаина и другими местноанестезирующими средствами.

Изменения в полости рта чаще всего сочетаются с аллергическими реакциями кожи. Отечность и покраснение языка, язычка и слизистой оболочки полости рта вызывают антибиотики (например, стрептомицина сульфат может вызывать сильную боль десен, афтозный стоматит, глоссит и коричневый или черный язык). Петехии, геморрагические везикулы на нёбе, буллезно-эрозивная сыпь возникают при приеме сульфаниламидов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА

Различают следующие формы лекарственных поражений пищевода (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973): 1) поражения слизистой оболочки, вызываемые таблетированными лекарствами (эзофагиты); 2) повреждения, индуцируемые склеротерапией варикозного расширения вен; 3) усиление лучевых повреждений химиотерапевтическими средствами; 4) интрамуральные гематомы вследствие терапии антикоагулянтами; 5) проявление общей реакции гиперчувствительности; 6) лекарственный кандидамикоз пищевода.

Лекарственные эзофагиты. Имеются сообщения о развитии эзофагита после применения более двух доз следующих лекарственных препаратов: антибиотиков (доксидина гидрохлорида, тетрациклина, эритромицина, линкомицина гидрохлорида, окситетрациклина, феноксиметилпенициллина), тинидазола, калия хлорида, железа закисного

сульфата, альпренолола, хинидина сульфата, нестероидных противовоспалительных средств (кислоты ацетилсалициловой, индометацина, бутадиона и их комбинаций), кислоты аскорбиновой, хлоралгидрата, фенobarбитала.

Нестероидные противовоспалительные средства относительно редко повреждают пищевод, несмотря на их способность вызывать поражения желудка. При анализе 221 случая лекарственных поражений пищевода выявлено (J. Lewis, 1986), что более 50 % случаев было обусловлено приемом антибиотиков. Частота лекарственных эзофагитов не установлена, хотя, например, в Швеции она составляет 3,9 случая на 100 тыс. населения в год. Большинство случаев этой лекарственной патологии остаются недиагностированными.

Клинически приблизительно у 75 % больных отмечаются боль при глотании и загрудинная боль, у 20 % — дисфагия. При эзофагоскопии почти у всех больных выявляются изменения слизистой оболочки. Обычно очаг поражения пищевода локализуется на уровне дуги аорты (22—24 см от передних зубов), у больных кардиомегалией (особенно при расширении левого предсердия) — в нижней трети пищевода. Эндоскопически определяются отдельные язвы или эрозии у больных, принимавших антибиотики. Псевдомембранозный экссудат, образования слизистых оболочек в виде узлов и стриктур чаще возникают при назначении калия хлорида или хинидина сульфата. У некоторых больных в пищеводе обнаруживают остатки таблеток или капсул, являющихся причиной повреждения этого органа.

У большинства людей не отмечается изменений моторики пищевода, которые бы способствовали развитию лекарственной патологии. Лишь у ряда лиц выявляются пептическая стриктура или дивертикул, предрасполагающие к прикреплению проглоченной таблетки к стенкам пищевода. Предполагается, что существуют две причины поражения пищевода таблетками: недостаточное количество жидкости для запивания медикаментов и прием лекарств лежа, особенно на ночь. При этом повышается риск задержки лекарства в пищеводе, что удлиняет его контакт со слизистой оболочкой и увеличивает возможность поражения последней. Из-за положения лежа, снижения саливации и сокращения глотательных движений во время сна ночной прием некоторых лекарств особенно опасен.

По данным ряда исследователей, таблетки и капсулы задерживаются в пищеводе чаще, чем принято думать. Более длительно они задерживаются у больных с рентгенологическими изменениями пищевода: диафрагмальной гры-

жей, стриктурой пищевода или с нарушениями моторики. В то же время у 20 % больных с изменениями пищевода время прохождения лекарства не увеличивается.

Наиболее эффективным средством профилактики задержки таблеток в пищеводе считают прием лекарств с 100 мл холодной газированной воды. Время прохождения лекарства при таком методе их приема значительно меньше, чем при запивании холодной или умеренно теплой водой.

Некоторые лекарственные формы более длительно задерживаются в пищеводе. Например, доксициклина гидрохлорид в капсулах задерживается в пищеводе в 3 раза чаще, чем в таблетках. Это обусловлено свойствами и химическим составом капсул. Кроме того, доксициклина гидрохлорид, железа закисного сульфат могут оказывать неблагоприятное влияние на слизистую оболочку, поскольку при растворении в малом количестве воды образуют кислую среду (рН 3,0). Таким образом, повреждение слизистой оболочки зависит также от химических свойств лекарственного вещества и компонентов, входящих в состав лекарственных форм.

Известен ряд серьезных осложнений лекарственных эзофагитов. Так, калия хлорид, индометацин могут быть причиной кровотечений, а хинидина сульфат, железа закисного сульфат, калия хлорид, альпренолол приводить к перфорации пищевода. Большинство летальных исходов перфораций пищевода и кровотечений связано с приемом калия хлорида (медленным его высвобождением из лекарственной формы). Симптоматика острого лекарственного эзофагита может регрессировать от нескольких дней до нескольких недель после отмены лекарственного средства. При хронических стриктурах пищевода необходимо периодическое бужирование.

Для профилактики лекарственных эзофагитов больные с заболеваниями пищевода или изменениями манометрического давления в пищеводе не должны принимать лекарства без достаточного количества воды и в положении лежа. Больным, перенесшим ранее лекарственный эзофагит, лучше принимать лекарства в форме суспензий или растворов.

Поражения пищевода могут возникнуть во время склеротерапии варикозного расширения вен пищевода или после ее окончания. Наиболее частыми (в 40 % случаев) являются изъязвления пищевода. Их развитие зависит от склерозирующего препарата и техники инъекций. Это осложнение возникает на 3—7-й день лечения. Частота изъязвле-

ний зависит та
вещества. Бол
ниченые. Ино
крозами и пер
лей, частота из
частота перфо
в 1—7 % случ
ротерапии отн
ющей из под
спонтанно. В р
ция склеротер
пищевода. Бол
ти возникают
сле острой ск
дела пищевода
узлами, в кото
отекшими тка
вышается рис
это время лека
никшие вследо

Средства, н
ных новообра

ния пищевода
тин, блеомин
прокарбазин. З
виться у боль
лучевую тера
больных, при
можны рециди
одного или не
терапии.

Лекарствен
препараты раз
тами развива
лияния в слиз
кровоизлияни
геноскопии пи
оболочки. Тер

Буллезные
синдромом

Ряд сообще
каторы, М-хо
бета-адреном
давление в о
эта реакция
пищевода, он

ний зависит также от частоты инъекций склерозирующего вещества. Большинство изъязвлений поверхностные, ограниченные. Иногда они осложняются трансмуральными некрозами и перфорацией. По данным разных исследователей, частота изъязвлений колеблется от 2—6 до 15—20 %, частота перфораций — от 1 до 5 %. Стриктуры образуются в 1—7 % случаев. К редким необычным осложнениям склеротерапии относится образование псевдоопухоли, возникающей из подслизистой гематомы; обычно она исчезает спонтанно. В ряде сообщений отмечается как побочная реакция склеротерапии изменение двигательной способности пищевода. Более выраженные изменения его подвижности возникают в результате образования стриктур. После острой склеротерапии, когда просвет дистального отдела пищевода может быть частично закрыт варикозными узлами, в которых введено склерозирующее вещество, или отеками тканей вокруг варикозно-расширенных вен, повышается риск повреждения пищевода принимаемыми в это время лекарствами. Обычно изъязвления пищевода, возникшие вследствие склеротерапии, исчезают самостоятельно.

Средства, применяемые для химиотерапии злокачественных новообразований, могут усиливать лучевые повреждения пищевода. К ним относятся: дактиномицин, адрибластин, блеомицин, фторурацил, нитрозометилмочевина, прокарбазин. Эзофагит с образованием стриктур может развиваться у больных, получавших комбинированную химио- и лучевую терапию по поводу рака легких. Кроме того, у больных, принимающих дактиномицин и адрибластин, возможны рецидивирующие эзофагиты и стриктуры во время одного или нескольких циклов химиотерапии после лучевой терапии.

Лекарственные поражения пищевода могут вызывать препараты разных групп. Вследствие терапии антикоагулянтами развиваются интрамуральные гематомы и кровоизлияния в слизистую оболочку. Обычно при интрамуральном кровоизлиянии у больного возникает дисфагия; при рентгеноскопии пищевода виден дефект наполнения слизистой оболочки. Терапия, как правило, консервативная.

Буллезные поражения пищевода описаны у больного с синдромом Стивенса — Джонса, вызванным бактримом.

Ряд сообщений свидетельствуют о том, что ганглиоблокаторы, М-холинолитики, теофиллин, антагонисты кальция, бета-адреномиметики и альфа-адреноблокаторы снижают давление в области нижнего сфинктера пищевода. И хотя эта реакция является физиологической и не повреждает пищевода, она может привести к появлению пищеводного

рефлюкса с последующим развитием рефлюкс-эзофагита. Имеются сведения о больных с закупоркой пищевода после длительного приема объемных растительных слабительных препаратов, например, семени льна (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973).

Лекарственный кандидамикоз пищевода чаще наблюдается в сочетании с кандидамикозом полости рта. Патоморфологически обнаруживают различные поражения слизистой оболочки — от поверхностных катаральных изменений до тяжелых псевдодифтерийных налетов и глубоких некрозов. Часто патологический процесс спускается ниже входа в желудок и охватывает также слизистую оболочку желудка.

Клинически кандидозный эзофагит выражается в боли и жжении за грудиной, нарушении глотания, частой рвоте. Вследствие нарушенного приема пищи больные быстро истощаются, наступает кахексия. Диагноз кандидамикоза пищевода ставят посредством эзофагоскопии, при которой наблюдаются белесоватые мембраны и изъязвления. В тяжелых случаях после выздоровления может иметь место стриктура пищевода. Рекомендуется местное лечение — растворами нистатина, полоскание ромашкой и натрия гидрокарбонатом; общее лечение — переливание крови, витаминотерапия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Различные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки могут наступить как при пероральном, так и при парентеральном приеме лекарств. Патогенетические механизмы их различны (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973): нарушения желудочной секреции, регуляторных и защитных функций слизистой оболочки желудка, кровоснабжения и др. Наряду с функциональными, при ряде лекарственных поражений наблюдаются и по-разному выражены морфологические изменения слизистой оболочки — эрозии, изъязвления и пр.

Преимущественно лекарственные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки вызывают: салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства — НПВЛС (ибупрофен, индометацин, напроксен), калия хлорид, препараты железа, этакриновая кислота (урегит), ренерпин, спиронолактон, глюкокортикоиды, цинка сульфат, некоторые химиотерапевтические средства.

Впервые поражение слизистой оболочки желудка кис-

лотой ацетилсалициловой было описано в 30-х годах нашего столетия, хотя о ее раздражающем действии на желудок (изжога, тяжесть, тошнота и рвота) было известно вскоре после ее введения в медицинскую практику (1877). Салицилаты вызывают скрытые кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку и так называемую салициловую анемию (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973). В настоящее время более чем у половины больных, госпитализированных по поводу желудочно-кишечных кровотечений, в анамнезе имеются указания на недавний прием кислоты ацетилсалициловой (J. Lewis, 1986). В эпидемиологических исследованиях указывается на связь между хронической язвой желудка и приемом этого лекарственного средства. Среди пациентов, длительное время принимающих большие дозы кислоты ацетилсалициловой (2,5 г в сутки в течение нескольких месяцев и больше), частота язв желудка составляет приблизительно 15—20 %, эрозий — 40 %. Интересно, что почти у половины больных с поражениями желудка в результате применения кислоты ацетилсалициловой отсутствует какая-либо симптоматика, и, наоборот, у 21 % больных, получавших НПВЛС и имеющих желудочно-кишечную симптоматику, отсутствуют эндоскопические признаки поражения. Известно также, что у многих больных с кровотечениями из пищеварительного тракта, связанными с приемом кислоты ацетилсалициловой, отсутствует предшествующая симптоматика. В связи с тем что кислота ацетилсалициловая вызывает «немые» повреждения слизистой оболочки желудка, врачи должны проявлять настороженность и помнить о возможном осложнении (К. Ivey, 1983). Вместе с тем большинство препаратов этой группы потенциально являются причиной геморрагий (J. Peoples, 1985).

Особенности поражения пищеварительного тракта, обусловленные приемом следующих НПВЛС (М. Н. Дюкс и соавт., 1983):

Ибупрофен — частота осложнений деятельности пищеварительного тракта составляет 10—30 %.

Бутадион — пептическая язва у 1—3 % больных, леченных препаратом.

Антипирин — пищеварительный тракт поражается чаще, чем при назначении бутадиона.

Индометацин — клинически побочные реакции варьируют от легкого дискомфорта до перфоративных осложнений с летальным исходом.

Мефенамовая кислота — наиболее часто возникают тошнота, рвота, анорексия, диспепсия, абдоминальная боль и диарея. Кроме того, наблюдаются острые гастриты, пепти-

ческие язвы, кишечные кровотечения, может появляться кровь в кале.

Вопрос о поражении тонкой и толстой кишки кислотой ацетилсалициловой остается открытым, хотя при ее длительном назначении в больших дозах, а также и других НПВЛС имеется риск перфораций. Показано, что внутривенные введения НПВЛС не вызывают повреждений слизистой оболочки желудка. Высказывается мнение, что лишь при назначении парацетамола имеется незначительный риск возникновения кровотечений. Эрозии и эритемы двенадцатиперстной кишки наблюдаются у 20—25 % больных, принимающих кислоту ацетилсалициловую.

В патогенезе возникающих при приеме НПВЛС кровотечений основную роль играют следующие механизмы (К. Ivey, 1983; S. Domschke, 1987): повреждение слизистого барьера желудка для ионов водорода и снижение разности потенциалов желудка, уменьшение способности желудка (слизистой оболочки) вырабатывать защитные простагландины, уменьшение секреции слизистой оболочки желудка, выделение бикарбоната и повреждение регенерации клеток слизистой оболочки.

Отличительные признаки повреждений слизистой оболочки желудка, вызванного НПВЛС: эритема, эрозии или язвы без воспалительного вала вокруг, характерная локализация — антральный отдел.

В редких случаях длительное применение больших доз НПВЛС вызывает глубокие изъязвления, перфорацию язв, массивные кровотечения. В Великобритании ежегодно регистрируют до 200 случаев смерти в результате использования НПВЛС (S. Domschke, 1987).

Отмена салицилатов обычно приводит к исчезновению патологических изменений в течение нескольких дней или недель. В результате применения больших доз антацидов и антагонистов H_2 -рецепторов наступает выздоровление, несмотря на дальнейший прием этих препаратов. Прием НПВЛС в таблетках, покрытых оболочкой, или в капсулах снижает число кровоизлияний в желудок и двенадцатиперстную кишку.

Калия хлорид. Ведущим фактором в повреждающем действии калия хлорида на слизистую оболочку желудка является образование им клейкой массы, прикрепляющейся слизью к стенке желудка. Поэтому все твердые препараты должны применяться с осторожностью у лиц, страдающих расстройством опорожнения желудка (с нарушением моторики желудка), например у больных диабетом с гастропарезом, у больных со стенозом привратника, у лиц,

получающих однов
таминовые средства
производные феноти
Повреждения, в
чественных новооб
получающих мерка
фторурацила. Отм
кровотечения тесно
емой этими препара
Повреждения,
свежие язвы желуд
стрение уже существ
стной кишки; 3) пр
желудок и двенад
П. Попхристов, 1973
Изменения в же
стероидов, можно р
и петехиальные кр
лудка (вследствие
ностные язвы разл
минающие классич
ной кишки; пробод
заканчивающиеся
чительной атрофией
чением стенки («п
санные выше изме
та, возникновение
вызванной пальпаци
Э. Попеску, 1976).
Побочные эффек
дивидуальной чувс
лечения. Они обычн
2 нед) лечения мал
ются при использо
рокортизона или э
При поддерживающ
мендуется (Р. С. Са
Особое внимани
ные язвы у лиц, пр
никают с частотой
ровождаются крово
ментальные исслед
коиды оказывают
желудочного сока,
ной кислоты и пеп
изменяют состав

получающих одновременно антихолинергические, антигистаминовые средства, трициклические антидепрессанты или производные фенотиазина.

Повреждения, возникающие при химиотерапии злокачественных новообразований, наблюдаются у пациентов, получающих меркаптопурин, аминоптерин и производные фторурацила. Отмечаемые в процессе химиотерапии рака кровотечения тесно связаны с тромбоцитопенией, вызываемой этими препаратами.

Повреждения, обусловленные кортикостероидами: 1) свежие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; 2) обострение уже существующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) прободение при язве; 4) кровоизлияние в желудок и двенадцатиперстную кишку (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973).

Изменения в желудке, обусловленные приемом кортикостероидов, можно разделить на несколько групп: точечные и петехиальные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка (вследствие инфарктов); многочисленные поверхностные язвы различной формы и величины; язвы, напоминающие классическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки; прободения с нетипичным течением и чаще всего заканчивающиеся летальным исходом; гастрит с незначительной атрофией слизистой оболочки желудка и истончением стенки («папиросная бумага»). Субъективно описанные выше изменения проявляются повышением аппетита, возникновением кислой отрыжки, спонтанной или вызванной пальпацией болью в надчрестье (Г. Панайтеску, Э. Попеску, 1976).

Побочные эффекты глюкокортикоидов определяются индивидуальной чувствительностью, дозой и длительностью лечения. Они обычно отсутствуют при кратковременном (1—2 нед) лечении малыми или умеренными дозами и появляются при использовании более высоких доз (20—30 мг гидрокортизона или эквивалентные дозы других стероидов). При поддерживающей терапии эту дозу превышать не рекомендуется (Р. С. Сатоскар, С. Д. Бандаркар, 1986).

Особое внимание привлекают так называемые стероидные язвы у лиц, принимающих кортикостероиды. Они возникают с частотой 1,3—1,8 %, причем у 0,3—0,8 % они сопровождаются кровотечениями (G. Börsch, 1984). Экспериментальные исследования показали, что все глюкокортикоиды оказывают стимулирующее действие на секрецию желудочного сока, повышая содержание хлористоводородной кислоты и пепсина. Все препараты глюкокортикоидов изменяют состав слизи желудочного секрета и в 2 раза

увеличивают содержание хлористоводородной кислоты (Г. Панаитеску, Э. Попеску, 1976). Во время лечения глюкокортикоидами снижается секреция слизи, играющей роль протектора для слизистой оболочки желудка, и уменьшается степень полимеризации мукополисахаридов слизистой оболочки желудка.

Эти язвы возникают в любом возрасте, чаще у мужчин. Расположены они главным образом на верхней кривизне желудка, а при продолжительном лечении — на нижней, диаметр язв достигает иногда 3—3,5 см. Язвы бывают множественными, плоскими, а окружающая их слизистая оболочка — атрофичной.

Изъязвления, возникающие во время лечения глюкокортикоидами, имеют характерные особенности, отличающие их от язвенной болезни (Г. Панаитеску, Э. Попеску, 1976). К ним относятся: 1) бедность клинической симптоматики; 2) отсутствие периодичности (особенно суточной) клинических проявлений; 3) особая рентгенологическая картина: изолированная ниша без складок, без изменений слизистой оболочки и контуров двенадцатиперстной кишки, без признаков раздражения брюшины; 4) быстрое рубцевание (вскоре после прекращения лечения), не оставляющее рубца; 5) отсутствие рецидивов.

J. Lewis (1986) обращает внимание на то, что риск повреждения желудка стероидами повышается в большей степени у больных с ревматическими заболеваниями, чем у больных с воспалительными заболеваниями кишок или кожи.

Кортикостероидные язвы после прекращения лечения кортикостероидами быстро исчезают. Применение антацидов и холинолитических средств ускоряет ликвидацию симптомов. Во избежание расстройств пищеварения не рекомендуется назначать глюкокортикоиды больным с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки (хронические гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь). Если же применение глюкокортикоидов необходимо, целесообразно принимать меры, направленные на снижение интенсивности осложнений (Г. Панаитеску, Э. Попеску, 1976): разделение дневной дозы на 3—4 приема с интервалом между ними в несколько часов, употребление после каждого приема вещества 150—200 мл молока или противокислотных препаратов (нерастворимые — производные магния и кальция; основной карбонат, нитрат висмута). Не рекомендуется применять натрия гидрокарбонат вследствие усиления им расстройства водно-электролитного обмена и отеков.

Другие гормональные
известно, состояние б
беременности и менст
щин в менопаузе язвы
лых дозах улучшают
зах — усугубляют те
нее чем в 2 % случаев
Пероральные антиди
ламид, глибутид и др
ций со стороны пище
нении производных
рекция, тошнота, рво
в области желудка, д
ным раздражением сл
ме целых таблеток до
кислотности желудочн
H. Verlohren, 1984).
случаев отмечают ан
тошноту, рвоту, диаре
лаболкин, Л. И. Гавр

Разные лекарстве
кишечного кровотечения
ших дозах, этакринон
тании с кортикостеро
стает до 10 % (J. Lew
ствие резерпина и д
железа могут обусло
щих язв желудка с
Различные препарат
верхние отделы пище
тические явления в в
животе наблюдаются
адреноблокаторы, одн
повреждается.

Антикоагулянты м
области, тошноту, р
опасны желудочно-ду
этими лекарственными
док чаще всего разви
лечения в связи с тром
осложнения отмечают
лезнь желудка, являет
антикоагулянтов.

Другие гормональные и антигормональные средства. Как известно, состояние больных язвенной болезнью во время беременности и менструальных циклов улучшается. У женщин в менопаузе язвы желудка учащаются. Эстрогены в малых дозах улучшают процессы регенерации, в больших дозах — усугубляют течение заболевания. Тиреостатики менее чем в 2 % случаев вызывают тошноту, рвоту, диарею. Пероральные антидиабетические средства (букарбан, цикламид, глибутид и др.) могут вызывать ряд побочных реакций со стороны пищеварительного тракта. Так, при применении производных сульфонилмочевины возникают анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, неприятные ощущения в области желудка, диарея, что может быть связано с местным раздражением слизистой оболочки желудка при приеме целых таблеток до еды или с рефлекторным повышением кислотности желудочного сока (В. А. Макаров и соавт., 1982; Н. Verlohren, 1984). При назначении бигуанидов в ряде случаев отмечают анорексию, металлический вкус во рту, тошноту, рвоту, диарею, боли в животе, метеоризм (М. И. Балаболкин, Л. И. Гаврилюк, 1983; К. Paterson и соавт., 1984).

Разные лекарственные средства. Причиной желудочно-кишечного кровотечения может быть бромкриптин в больших дозах, этакриновая кислота (у 5 % больных), в сочетании с кортикостероидами риск этого осложнения возрастает до 10 % (J. Lewis, 1986). Известно ulcerогенное действие резерпина и других препаратов раувольфии. Соли железа могут обусловить образование глубоких кровоточащих язв желудка с последующим образованием стриктур. Различные препараты эритромицина способны поражать верхние отделы пищеварительного тракта. Легкие диспептические явления в виде тошноты, рвоты, диареи и боли в животе наблюдаются у 1 % пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, однако слизистая оболочка при этом не повреждается.

Антикоагулянты могут вызывать тяжесть в надчревной области, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита. Особенно опасны желудочно-дуоденальные геморрагии, вызываемые этими лекарственными средствами. Кровоизлияния в желудок чаще всего развиваются через 2—3 нед после начала лечения в связи с тромбоцитопенией. Однако чаще всего эти осложнения отмечаются в тонкой кишке, хотя язвенная болезнь желудка является фактором риска при назначении антикоагулянтов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШОК

По мнению Г. Маждракова и П. Попхристова (1973), развитие лекарственных кишечных заболеваний зависит от трех основных факторов.

1. Лекарственное средство своими фармакодинамическими свойствами и особенностями химической структуры, оказывая лечебное действие, может избирательно вызывать поражения кишок.

2. Кишки в зависимости от своего состояния могут по-разному реагировать на лекарственное воздействие. Здоровые кишки с нормальными структурой и функциями труднее поддаются поражению. Устойчивость кишок зависит от ряда факторов: наследственного предрасположения, возраста, условий быта и труда, питания, нервно-гуморальной корреляции, общей и местной иммунобиологической защиты, перенесенных в прошлом заболеваний, применявшихся прежде лекарств и т. д. Эти факторы повышают или понижают сопротивляемость кишок в отношении различных вредных агентов, в том числе и лекарственных средств, потенциально опасных из-за возможных осложнений в виде различных энтеропатий. Поражению чаще подвергаются кишки, пораженные в прошлом и лишь внешне восстановившиеся в функциональном и морфологическом отношении. Измененная реактивность кишок (например, наличие аллергической предрасположенности к действующему лекарству) может благоприятствовать развитию энтероколитного синдрома.

3. Дисбактериоз, иногда возникающий при фармакотерапии заболеваний пищеварительного тракта, может приводить к тяжелым и упорным энтеропатиям (энтероколитным проявлениям).

Разграничить побочное действие лекарств на тонкую и толстую кишки нелегко.

Лекарственные поражения тонкой кишки

Существует несколько механизмов поражения тонкой кишки: 1) лекарственные нарушения всасывания; 2) влияние химиотерапевтических средств на клетки; 3) эрозивные поражения, вызываемые НПВЛС, калия хлоридом, солями железа и др.; 4) грануломатозные эозинофильные воспаления; 5) интрамуральные гематомы тонкой кишки у больных, получавших антикоагулянты; 6) ишемия тонкой кишки, вызываемая оральными контрацептивами и лекарст-

венными средствами
болевание мезентер

Повреждения, в
интрамуральных ге
ляет 1,2 %, кумари
больных появляю
ков, П. Попхристо
Как правило, гема
ной кишке из-за е
полагающих к раз
Большая гематома
ции желчной сист
руктивная желтуха

Лечение в таки
няют антикоагуля
витамин К или пер
У больных с сим
комбинируют с де
рургическое лечен
массивном кровото
неэффективна.

Медикаментозн

индометацином, б
вой. Он сопровож
при применении ви
лоты, напроксен
больных частота
НПВЛС была по
группе. Эпидемис
положить, что ра
никновения перфо
побочных эффекто
пы существенно в
ей пищеварительн

Лекарственные
кишки. Оральные
вести к развитию
окклюзию верхне
чиной ишемии тон
дигиталиса: глико
щение тонкой ки
лезенке или к
ведущей к п
ето

венными средствами, приводящими к неокклюзивному заболению мезентериальных сосудов.

Повреждения, вызываемые антикоагулянтами. Частота интрамуральных гематом при лечении гепарином составляет 1,2 %, кумаринами — 0,2 %. Чаще всего (20—50 %) у больных появляются боль в животе и рвота (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973). Массивные геморрагии редки. Как правило, гематомы локализуются в двенадцатиперстной кишке из-за ее анатомических особенностей, предрасполагающих к разрывам подслизистой оболочки сосудов. Большая гематома может вызвать симптоматику обструкции желчной системы и панкреатического протока (обструктивная желтуха и/или панкреатит).

Лечение в таких случаях консервативное. Обычно отменяют антикоагулянты или уменьшают их дозу, назначают витамин К или переливание свежей замороженной плазмы. У больных с симптомами кишечной обструкции терапию комбинируют с декомпрессией через желудочный зонд. Хирургическое лечение применяют при полной обструкции или массивном кровотечении, когда медикаментозная терапия неэффективна.

Медикаментозный язвенный колит описан при лечении индометацином, бутадионом и кислотой ацетилсалициловой. Он сопровождается диареей, которую также вызывают при применении внутрь мефенамовая, флуоренаминовая кислоты, напроксен (D. Rampton, 1987). Так, в группе из 268 больных частота побочных реакций на фоне лечения НПВЛС была почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе. Эпидемиологические исследования позволили предположить, что различные НПВЛС увеличивают риск возникновения перфорации тонкой кишки. Считают, что риск побочных эффектов при лечении препаратами данной группы существенно выше у больных с сопутствующей патологией пищеварительного тракта.

Лекарственные средства, вызывающие ишемию тонкой кишки. Оральные стероидные контрацептивы могут привести к развитию тромботических осложнений, включая окклюзию верхней мезентериальной вены и артерии. Причиной ишемии тонкой кишки могут быть также препараты дигиталиса: гликозиды наперстянки влияют на кровообращение тонкой кишки путем уменьшения кровотока в селезенке или стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, ведущей к вазоконстрикции. Чаще всего ишемия развивается у лиц пожилого и старческого возраста, получающих лечение по поводу сердечной недостаточности. Наряду с признаками интоксикации дигиталисом, у них наблюдают-

ся боль в животе, рвота, вздутие живота, диарея или мелена. Ишемия тонкой кишки может возникнуть также в результате применения алкалоидов спорыньи, вазопрессина (спазм артерий), эстрогенов, диуретиков, гипотензивных средств, ганглиоблокаторов, катехоламинов, противоаритмических препаратов, альфа-адреноблокаторов (неокклюзионные заболевания).

Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки вследствие химиотерапии. Циклофосфамид, метотрексат и другие препараты могут predispose к инфекции, развитию сепсиса, перитонита.

Выделяют различные типы медикаментозных энтероколитов, за исключением вызываемых антибиотиками (A. Van Gossum и соавт., 1986): 1) медикаментозные энтероколиты с анатомическими повреждениями, возникающими в результате применения антикоагулянтов, препаратов эрготамина (ишемический энтероколит), антигипертензивных медикаментов, калия хлорида (язвенный энтероколит), парацетамола (повреждения прямой кишки при использовании свечей), иммуноаллергические колиты при применении альфа-метилдофа, солей золота, сульфасалазина; перфорации толстой кишки при приеме иммуносупрессоров; энтероколиты при применении химиопрепаратов для лечения онкологических заболеваний; 2) медикаментозные энтероколиты функциональные (осмотическая, секреторная, моторная диареи), экссудативные энтеропатии, стеаторея, запоры, синдром мальабсорбции.

Лекарственные поражения толстой кишки

Они могут наступать вследствие деструкции слизистой оболочки, ишемии, изменения двигательной активности, злоупотребления слабительными или в результате выработки токсинов измененной кишечной флорой.

Псевдомембранозный колит может быть обусловлен применением разных антибиотиков, за исключением ванкомицина, бацитрацина, парентеральных противомикробных средств с ограниченным спектром действия (микобактерии, грибки, вирусы). Чаще всего псевдомембранозный колит вызывают цефалоспорины и ампициллин.

Синдром может развиваться даже после однократной дозы антибиотика, в $\frac{1}{3}$ случаев осложнение возникает после прекращения лечения (до 6 нед).

Основные симптомы — диарея (частый водянистый стул до 30—40 % раз в день). Менее чем в 20 % случаев наблю-

даются кровянистые испражнения. У больных отмечаются схваткообразная боль в животе, болезненность живота при пальпации, повышение температуры тела, лейкоцитоз. Эндоскопическая картина варьирует от незначительной эритемы и отека до геморрагического колита с характерными псевдомембранозными повреждениями — множественными, приподнятыми над поверхностью слизистой оболочки беловато-желтыми пятнами диаметром от 3 до 20 мм. Микроскопически псевдомембраны состоят из фибрина, муцина, слущенного эпителия и клеток, характерных для острого воспаления. Более чем у 30 % больных с псевдомембранозным колитом локализация поражения правосторонняя, поэтому отрицательные результаты ректороманоскопии не исключают диагноза осложнения. При рентгеноскопии с бариевой взвесью видны отек кишечной стенки и изъязвления.

Осложнения нелеченного псевдомембранного колита: дегидратация, нарушение баланса электролитов, кровотечение, токсический мегаколон. Летальность среди лиц пожилого и старческого возраста может составлять до 20 %, однако при своевременной диагностике и лечении она значительно ниже. Диагноз обычно ставится на основании выделения из тканевой культуры цитотоксина *Cl. difficile* (S. Encinas и соавт., 1988). Этот тест положительный более чем у 90 % больных псевдомембранозным колитом, у 70 % — без этого заболевания и у 20 % больных диареей, вызванной антибиотиками, но без колита.

Лечение осложнений сводится к устранению причины колита, коррекции водно-электролитного баланса и исключению возможности передачи заболевания через эндоскопы и другие инструменты. Применяют перорально ванкомицин (препарат выбора). Эффективными считаются бацитрацин или метронидазол. Так, детям вводят ванкомицин внутрь по 20 мг/кг/сут, метронидазол по 250 мг 4 раза в день (H. Helwig, J. Rösch, 1986). Приблизительно в 20 % случаев через 3—10 дней после окончания терапии заболевание рецидивирует. Повторное лечение обычно эффективно. В связи с возможным рецидивом симптоматики резко прекращать лечение не рекомендуется.

Ишемический колит могут вызывать антибиотики, цитостатики, алкалоиды спорыньи, эстрогены, прогестерон, фторцитозин, соли золота, метилдофа, НПВЛС, пеницилламин, сульфасалазин, вазопрессин. При приеме оральных стероидных контрацептивов возможно развитие негранулематозного колита. Картина осложнений напоминает болезнь Крона, однако воспалительные изменения исчезают спонтанно через несколько дней или недель после отмены

оральных контрацептивов. Описаны случаи гангрены кишки вследствие окклюзии мезентериальных сосудов. В основном ишемический колит развивается у больных, принимающих оральные контрацептивы. Считают, что последние предрасполагают к возникновению болезни Крона.

Препараты, содержащие соли золота, могут вызывать тяжелейшие формы энтероколита, напоминающие язвенный колит. Появились сообщения об успешном лечении этой патологии кромолином натрия.

Метилдофа вызывает колит, протекающий с повышением температуры тела, сыпью и эозинофилией. Это позволяет предполагать аутоиммунную этиологию осложнения.

Лекарственные повреждения кишок, вызываемые слабительными, протекают в виде меланоза (безвредных пигментных поражений слизистой оболочки кишок) или псевдообструкций кишок (изменения моторики гладких мышц).

Меланоз чаще всего наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, принимающих антраценовые слабительные (сенна, крушина и др.) в течение 4—13 мес. На слизистой оболочке кишки появляются участки с коричневой или черной окраской, ограниченные тонкими полосами. Причиной изменения цвета является меланин, расположенный в макрофагах между криптами. Пигмент обнаруживается главным образом в слепой и прямой кишках. Иногда пигментация может носить диффузный характер. После отмены слабительных препаратов в течение 6 мес она исчезает.

При хроническом применении слабительных могут усиливаться запор, болезненность в нижней части живота и вздутие живота без диареи или воспалительных изменений в кишках. Чаще такие изменения вызывают слабительные средства, содержащие антрахионы, масла, смолы, каломель, фенолфталеин. Рентгенологически определяются укорочение кишки, отсутствие гаустраций и непостоянные конические сужения. Эти изменения обычно имеют правостороннюю локализацию, но иногда достигают области нисходящего отдела. После отмены слабительных наступает симптоматическое улучшение.

Бисакодил, фенолфталеин, сенна, масло касторовое могут стать причиной диареи, общей слабости, гипокалиемии и гипопротеиновой энтеропатии. Кроме того, возможна потеря организмом жирорастворимых витаминов.

Поражения нервных сплетений в гладких мышцах кишок способны вызвать антихолинергические средства, антидепрессанты, цитостатики, фенотиазины, ганглиоблокаторы, наркотики. Эти препараты могут явиться причиной псевдообструкции и развития изъязвлений.

Ряд веществ, поражающих слизистую оболочку кишечника (более 3%). После газового эмболии оболочки левой половины толстой кишки возникают изменения в результате повреждения слизистых оболочек толстой кишки, подобный интубации, колит св. продуцируемых С. тических средств. Т. агранулоцитарный колит в патологии половины толстой кишки (например, по поводу лейкоза) сплантированной по

Лекарственные повреждения кишок и заднепр

По мнению Г. Ма наблюдаются в виде генитоаноректально-калоаноректальной связи с применением го или хронического Острый калоанорексия через 4—5 начала лечения антрономальной стадии, в ко дней до калоанорексии боли, отсутствие боли, отсутствует и зудом вокруг анала туги и боль. При пот более серьезных поражениях некротизируется

Ряд веществ, вводимых в клизмах, иногда приводит к поражению слизистой оболочки кишки. К таким веществам относятся мыльная вода, перекись водорода (растворенная в более 3 %). Последняя может вызвать острый геморрагический колит с летальным исходом вследствие сепсиса или газовой эмболии. Мыльные клизмы поражают слизистую оболочку левой половины кишки, перекисные клизмы вызывают изменения в прямой кишке и дистальном отделе сигмовидной.

В результате применения цитостатических химиотерапевтических средств различают три типа некротических повреждений толстой кишки. Тип 1 — псевдомембранозный колит, подобный индуцируемому антибиотиками. Но поскольку большинство онкологических больных получают антибиотики, колит связан скорее с действием эндотоксинов, продуцируемых *Cl. difficile*, чем с влиянием химиотерапевтических средств. Тип 2 — ишемический некроз. Тип 3 — агранулоцитарный колит (тифлит). Характеризуется вовлечением в патологический процесс слепой кишки и правой половины толстой кишки у больных с выраженной нейтропенией (например, у детей, подвергшихся химиотерапии по поводу лейкоза). Такая патология описана у лиц с трансплантированной почкой, получавших иммунодепрессанты.

Лекарственные поражения прямой кишки и заднепроходного отверстия

По мнению Г. Маждракова и П. Попхристова (1973), они наблюдаются в виде двух синдромов: калоаноректального и генитоаноректального.

Калоаноректальный синдром чаще всего возникает в связи с применением антибиотиков широкого спектра действия. Клинически может протекать с симптомами острого или хронического заболевания.

Острый калоаноректальный синдром чаще всего развивается через 4—5 дней (иногда в течение месяца) после начала лечения антибиотиками. Ему предшествует продромальная стадия, выражающаяся в появлении за несколько дней до калоаноректальных симптомов упадка сил, головной боли, отсутствия аппетита и подавленности. Заболевание начинается тупой болью в аноректальной области и зудом вокруг анального отверстия. Вскоре появляются потуги и боль. При потугах выделяются слизь и кровь, а при более серьезных поражениях ректосигмоида — псевдомембраны некротизированной слизистой оболочки (клиничес-

Таблица 27. Лекарственные поражения отделов пищеварительного тракта

Полость рта

Пищевод

Желудок и двенадцати-
перстная кишка

Тонкая кишка

Толстая кишка

Прямая кишка и задне-
проходное отверстие

Печень, желчевыводящие пути

Поджелудочная железа

тозе, полицитемии, трещинах, свищах, выпадении
рондах, папиллите, крип-
прохода, папиллите, крип-
Дерматит в области заднепрохо-
или в области заднепрохо-
обусловлен применением
ких случаях его следует
целью анальную область
лоты и оливковым масле
мывания водой с мылом
го воспаления не исче-
обмывают область
ющим мылом

тозе, полицитемии, трещинах, свищах, выпадении
рондах, папиллите, крип-
прохода, папиллите, крип-
Дерматит в области заднепрохо-
или в области заднепрохо-
обусловлен применением
ких случаях его следует
целью анальную область
лоты и оливковым масле
мывания водой с мылом
го воспаления не исче-
обмывают область
ющим мылом

Т а б л и ц а 27. Лекарственные средства, вызывающие различные поражения отделов пищеварительного тракта

Отдел пищеварительного тракта	Группы лекарственных препаратов
Полость рта	Антибиотики, цитостатики, НПВЛС, препараты солей тяжелых металлов, железа, новокаин и другие местные анестетики, сульфаниламиды, анорексики
Пищевод	Антибиотики (пенициллины, тетрациклины), цитостатики, НПВЛС, калия хлорид, препараты железа, трициклические антидепрессанты, анорексики, адреномиметики, α -адреноблокаторы
Желудок и двенадцатиперстная кишка	Цитостатики, НПВЛС, калия хлорид, препараты солей тяжелых металлов, железа, трициклические антидепрессанты, антикоагулянты, аллопуринол, глюкокортикоиды, диуретики, анорексики
Тонкая кишка	Цитостатики, НПВЛС, калия хлорид, оральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты, антикоагулянты, аллопуринол, метилдофа, глюкокортикоиды, диуретики, анорексики, адреномиметики, α -адреноблокаторы
Толстая кишка	Антибиотики, цитостатики, НПВЛС, препараты солей тяжелых металлов, оральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты, аллопуринол, метилдофа
Прямая кишка и заднепроходное отверстие	Антибиотики, препараты солей тяжелых металлов, новокаин и другие местные анестетики, сульфаниламиды
Печень, желчевыводящие пути	Цитостатики, препараты солей тяжелых металлов, оральные контрацептивы, сульфаниламиды, метилдофа, галотан
Поджелудочная железа	Цитостатики, препараты солей тяжелых металлов, сульфаниламиды, аллопуринол, метилдофа, глюкокортикоиды, диуретики

тозе, полицитемии, трещинах анального отверстия, геморроидах, свищах, выпадении слизистой оболочки заднего прохода, папиллите, криптите и др.

Дерматит в области заднего прохода и промежности или в области заднепроходного отверстия также может быть обусловлен применением лекарственного средства; в таких случаях его следует немедленно отменить. С лечебной целью анальную область обмывают раствором борной кислоты и оливковым маслом; раздражающих средств и подмывания водой с мылом следует избегать. Если после этого воспаление не исчезает и зуд не прекратится, тщательно обмывают область заднего прохода водой с нераздражающим мылом, очищают анальные складки от оставшихся

твердых каловых частиц. При наличии выраженных воспалительных изменений следует накладывать теплые примочки с раствором перманганата калия, а затем всю область смазать 1 % гидрокортизоновой мазью или 0,1 % преднизолоновым кремом. Гидрокортизон является средством выбора при сухом дерматите, а также при анальном зуде без видимых морфологических изменений. Наряду с местным лечением назначают седативные и психофармакологические средства.

Изменения в прямой кишке (проктит и проктосигмоидит) могут возникнуть вследствие местного применения лекарственных средств в виде клизм и суппозитория. Речь идет о непосредственном раздражающем действии лекарственного вещества на слизистую оболочку прямой кишки, реже — о контактной аллергической реакции. Катаральный проктит может развиваться при применении клизм с концентрированными растворами антисептиков — калия перманганата, кислоты карболовой, лизола и др.; геморрагический — несвежего паральдегидного раствора.

Сводные данные о лекарственных поражениях различных отделов пищеварительного тракта представлены в табл. 27.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что только при умелом использовании врачом знаний о взаимодействии лекарственных веществ и пищи можно провести эффективную и безопасную индивидуальную фармакотерапию.

При назначении пациенту лекарственной терапии целесообразно подобрать диету таким образом, чтобы химически активные составные части поступающей пищи и пищеварительные соки не могли изменить структуру препарата, ограничить биодоступность его, а также вызвать нежелательные фармакокинетические и фармакологические взаимодействия с изменением активности препарата или пищевых ингредиентов. Правильное сочетание назначенного лекарства и соответствующей диеты с учетом времени введения больному препарата позволяет уменьшить разовые дозы вводимых лекарственных средств, повысить эффективность фармакотерапии и избежать отрицательных реакций на лекарственное лечение. В ряде конкретных случаев следует принимать во внимание состояние органов пищеварения и кровообращения больного, желаемую скорость достижения лечебного эффекта, предполагаемую продолжи-

тельность лечения, особенности, возраст (таблица). При назначении следует учитывать также переносимость в каждой ности и клинические и пищи можно высказаться у врача и лекарственных средств.

1. Терапевтический эффект и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

2. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

3. Вопрос о целесообразности до или после приема пищи. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

4. Осложнения. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

5. При необходимости. Степень взаимодействия и выраженность взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

тельность лечения, физиологические факторы (этнические особенности, возраст, пол, масса тела, беременность, лактация). При назначении многих лекарственных средств следует учитывать также цель применения, эффективность и переносимость в каждом конкретном случае.

В результате анализа накопленных сведений об особенностях и клиническом значении взаимодействия лекарств и пищи можно высказать следующие общие рекомендации.

1. Терапевтические неудачи могут быть следствием отсутствия у врача информации об особенностях взаимодействия лекарственных веществ и пищи.

2. Степень взаимодействия лекарственных средств с пищей и выраженность изменений всасывания зависят от физико-химических свойств лекарственного вещества, его лекарственной формы, характера пищи, ее количества, интервала между приемом пищи и лекарства, функционального состояния пищеварительного тракта и многих других факторов.

3. Вопрос о целесообразности применения лекарственных средств до или после еды должен решаться врачом в зависимости от свойств препарата, характера основного и сопутствующего заболевания, а также осложнений, режима питания и особенностей диеты пациента. Препараты, быстро всасывающиеся и быстро исчезающие из крови, необходимо для достижения пролонгирующего действия применять после еды, а для быстрого создания необходимого терапевтического уровня в крови принимать натощак.

4. Осложнения при взаимодействии лекарственных средств и пищи могут возникать при неправильном подборе диетического режима.

5. При необходимости длительного применения лекарственных средств рационально использовать метод «прикрытия» возможных последствий взаимодействия лекарств и пищи, назначая витамины группы В (витамин В₁₂, фолиевую кислоту, РР, В₆, В₁), особенно при лечении антибиотиками, сульфаниламидами и другими антимикробными средствами.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Взаимодействия некоторых лекарственных средств, назначаемых внутрь, и пищи

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Абомин (таблетки по 0,2 г)	Ускорение наступления эффекта	Во время еды
Ависан (таблетки по 0,05 г)		После еды
Адебит (таблетки по 0,05 г)		Во время еды (с творогом или овсяной кашей)
Адельфан (таблетки)		После еды
Адонизид (флаконы по 15 мл)		После еды
Адонис-бром (таблетки)		После еды
Аевит (капсулы по 0,2 г)		После еды
Азалептин (таблетки по 0,025 и 0,1 г)		После еды
Азатиоприн (таблетки по 0,05 г)		После еды
Азафен (таблетки по 0,025 г)		После еды
Аймалин (таблетки по 0,05 г)		До еды
Алантон (таблетки по 0,1 г)		За 30 мин до еды
Аллапинин (таблетки по 0,025 г)		Предварительно измельчив, принимают за 30 мин до еды, запивая теплой водой
Аллопуринол (таблетки по 0,1 г)		После еды
Аллохол (таблетки)		После еды
Алмагель (флаконы по 170 мл)	Усиление эффекта	За 30 мин до еды; во избежание разбавления препарата не следует употреблять в первые 30 мин после приема жидкости
Алоэ с железом сироп (флаконы по 100 мл)	Увеличение всасывания и биодоступности,	В 1/4 стакана воды
Алоэ сок (флаконы по 100 мл)		За 30 мин до еды
Алоэ (таблетки)		За 15—20 мин до еды
Алпизарин (таблетки по 0,1 г)		Независимо от приема пищи
Амидопирин (таблетки по 0,25 г)		После еды, запивая щелочной водой или молоком

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Амизил (таблетки 0,002 г)
Аминазин и другие изводные фенотиаза (драже по 0,025 г)
Аминалон (таблетки 0,25 г)
Аммония хлорид (шок)
Аминохинол (таблетки 0,25 г)
Амитриптилин (таблетки по 0,025 г)
Ампиокс (капсулы 0,25 г)

Ампициллина тригидрат (таблетки по 0,25 г)
Амфоглюкамин (таблетки)
Анавенол (флаконы 25 мл)
Анальгин (таблетки 0,5)

Анаприлин (таблетки 0,01 и 0,04 г)

Андекалин (таблетки)
Андипал (таблетки)
Анестезин (порошок)
Антипирин (таблетки по 0,3 г)
Антипирин (таблетки 0,1 и 0,25 г)
Антиструмин (таблетки 0,01 г)
Апилак (таблетки 0,01 г)
Апрессин (таблетки 0,01 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Амизил (таблетки по 0,002 г)	ускорение развития эффекта	После еды
Аминазин и другие производные фенотиазина (драже по 0,025 г)	Увеличение биодоступности и ускорение развития эффекта	После еды
Аминалон (таблетки по 0,25 г)		До еды
Аммония хлорид (порошок)		После еды
Аминохинол (таблетки по 0,25 г)		Через 20—30 мин после еды
Амитриптилин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Ампиокс (капсулы по 0,25 г)	Замедление всасывания, уменьшение биодоступности, замедление развития эффекта	За 1 ч или через 1—2 ч после приема пищи
Ампициллина тригидрат (таблетки по 0,25 г)	Уменьшение биодоступности	До еды, запивая водой
Амфоглюкамин (таблетки)		После еды
Анавенол (флаконы по 25 мл)		После еды
Анальгин (таблетки по 0,5)	Увеличение биодоступности, ускорение развития эффекта	После еды, запивая щелочной водой или молоком
Анаприлин (таблетки по 0,01 и 0,04 г)	Всасывание и биодоступность увеличиваются, ускоряется развитие эффекта	За 15—30 мин до еды
Андекалин (таблетки)		До еды
Андипал (таблетки)		После еды
Анестезин (порошок, таблетки по 0,3 г)		До еды
Антипирин (таблетки по 0,1 и 0,25 г)		После еды
Антиструмин (таблетки)		После еды
Апилак (таблетки по 0,01 г)		За 30 мин до еды
Апрессин (таблетки по 0,01 г)	Увеличение всасывания и биодоступности, уско-	После еды

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Апрофен (таблетки по 0,025 г)	рение развития эффекта	Через 30 мин после еды
Аралии настойка (флаконы по 50 мл)		До еды
Арахиден (флаконы по 25 и 50 мл)		Во время еды
Арники настойка (флаконы по 40 мл)		До еды
Арпенал (таблетки по 0,05 г)		Через 30 мин после еды
Аскорутин (таблетки)		После еды
Аскофен (таблетки)		После еды, запивая большим количеством жидкости
Аспаркам (таблетки)		После еды
Атропина сульфат (раствор)		За 30—40 мин до еды или через 1 ч после еды
Ацетилдигитоксин (таблетки по 0,2 мг)		До еды
Ацефен (таблетки по 0,1 г)	Ослабление эф- фекта	До еды
Ацидин-пепсин (таблетки по 0,25 г)		До еды
Аэровит (таблетки)		Во время или после еды, в $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды
Аэрон (таблетки)		Во время еды
Баклофен (таблетки по 0,1 и 0,25 г)		До еды
Бактрим (суспензия)		Во время еды или с мо- локом
Баралгин (таблетки)		После еды, запивать во- дой
Барбариса листьев на- стойка (флаконы по 50 мл)		После еды
Барбитал и другие бар- битураты (порошки, таб- летки)		После еды
Батилол (таблетки по 0,02 г)		За 30—60 мин до сна
Батриден (таблетки по 0,1 г)		Принимать со сливоч- ным или растительным маслом за 30 мин до еды
Бекарбон (таблетки)		Во время еды
		За 30—40 мин до еды, при боли — независимо от приема пищи

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Белладоны экстракт	Замедление развития эффекта Ускорение развития эффекта	До еды
Белласпон и другие препараты белладоны (таблетки)		Глотать, не разжевывая, во время или после еды
Бемитил (таблетки по 0,25 г)	Замедление развития эффекта	После еды
Бенемицин (таблетки, капсулы по 0,15 г)		За 30—60 мин до еды
Бензобамил (таблетки по 0,1 г)		После еды
Бензогексоний (таблетки по 0,1 г)		До еды
Бензонал (таблетки по 0,05 и 0,1 г)		За 15—30 мин до еды
Бенфотиамин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Бепаск (порошки и таблетки по 0,5 г)		После еды
Берберина бисульфат (таблетки по 0,005 г)		Перед едой
Берлофен (упаковка по 500 г)		Перед едой (большую часть назначают перед обедом)
Бетазин (таблетки)		После еды
Бетацид (таблетки)		Во время или после еды
Бефунгин (флаконы по 100 г)		2 чайные ложки препарата разводят 150 мл подогретой кипяченой воды и принимают по 1 столовой ложке за 30 мин до еды
Бигумаль (таблетки и драже по 0,05 и 0,1 г)		После еды, запивают $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды
Бикарфен (таблетки по 0,05 г)		После еды
Билигнин (порошки по 75 г в упаковке)		За 30—40 мин до еды, запивая водой
Бисакодил (драже по 0,005 г)		Перед сном или за 30 мин до завтрака
Бисептол (таблетки)		После еды
Бифидумбактерин сухой (флаконы и таблетки)		За 20—30 мин до еды, запивая кипяченой водой
Бификол сухой (флаконы и таблетки)		За 15—20 мин до еды
Блемарен (в упаковке по 200 г)		После еды, препарат разводят в воде или фруктово-мороковом соке

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Бонафтон (таблетки по 0,1 г)		Через 1 ч после еды, таблетку не разжевывают
Бриканил (таблетки по 0,0025 г)		До еды
Бринальдикс (таблетки по 0,02 г)		До еды, утром
Бромгексин (драже по 0,004 г)		До еды
Бромизовал (таблетки по 0,3 г)		За 30 мин до еды
Бромкамфора (таблетки по 0,25 г)		После еды
Бронхолитин (сироп, во флаконах по 125 г)		До еды
Бруфен (драже по 0,2 г)		До еды, запивая молоком, при плохой переносимости — после еды
Букарбан (таблетки по 0,5 г)		Через 30—40 мин после еды
Буметанид (таблетки по 0,001 г)		Утром, предпочтительнее перед едой
Бутадион (таблетки по 0,05 и 0,15 г)	Ускорение развития эффекта	Глотать, не разжевывая, во время или после еды, запивая щелочной водой или молоком
Бутамид (таблетки по 0,25 и 0,5 г)		Через 30—40 мин после еды
Бутироксан (таблетки по 0,01 г)		Независимо от приема пищи
Буфенокс (таблетки по 0,001 г)		Утром натощак
Буформин ретард (таблетки)		Во время еды
Валокормид (флаконы по 30 мл)		До еды
Венорутон (капсулы по 0,3 г)		Во время еды
Верапамил (таблетки по 0,04 и 0,08 г)		После еды
Вермокс (таблетки по 0,1 г)		Во время еды
Верошпирон (таблетки по 0,025 г)		До еды
Вигератин (таблетки)		Перед едой
Видехол (0,125 % раствор в масле во флаконах по 10 мл)		Во время еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Викалин (таблетки)

Викаир (таблетки)

Викасол (таблетки по 0,015 г)

Винилин (во флаконах по 100 г)

Винкапан (таблетки по 0,01 г)

Вискен (таблетки по 0,005 г)

Висмута нитрат основный (порошок)

Витафтор (флаконы по 115 мл)

Водяного перца экстракт жидкий (флаконы по 25 мл)

Вольтарен (таблетки по 0,025 г)

Галаскорбин (таблетки по 0,5 г)

Галидор (таблетки по 0,1 г)

Галоперидол (таблетки по 0,0015 и 0,005 г)

Ганглерон (капсулы по 0,04 г)

Гастрофарм (таблетки)

Гастроцепин (таблетки по 0,025 г)

Гексавит (драже)

Гексаметилентетрамин (таблетки по 0,5 г)

Гексамидин (таблетки по 0,25 г)

Гексафосфамид (таблетки по 0,01 г)

Гематоген (порошок по 50 г)

Гемитон (таблетки по 0,075 и 0,15 мг)

Гемостимулин (таблетки)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Викалин (таблетки)		После еды в $\frac{1}{2}$ стакана теплой воды
Викаир (таблетки)		Через 1,5 ч после еды, запивая водой
Викасол (таблетки по 0,015 г)		После еды
Винилин (во флаконах по 100 г)		Через 5—6 ч после легкого ужина (в 23—24 ч)
Винкапан (таблетки по 0,01 г)		До еды
Вискен (таблетки по 0,005 г)		Через 30 мин после еды
Висмута нитрат основной (порошок)		До еды
Витафтор (флаконы по 115 мл)		Во время еды или через 10—15 мин после еды
Водяного перца экстракт жидкий (флаконы по 25 мл)		До еды
Вольтарен (таблетки по 0,025 г)		Во время или непосредственно после еды (глотать, не разжевывая)
Галаскорбин (таблетки по 0,5 г)	Замедление всасывания	До еды
Галидор (таблетки по 0,1 г)		После еды
Галоперидол (таблетки по 0,0015 и 0,005 г)	Ускорение наступления эффекта	Вместе с пищей или сразу после еды
Ганглерон (капсулы по 0,04 г)	Замедление всасывания	До еды
Гастрофарм (таблетки)		За 30 мин до еды; таблетки рекомендуется сосать или жевать
Гастроцепин (таблетки по 0,025 г)		За 30 мин до еды
Гексавит (драже)		После еды
Гексаметилентетрамин (таблетки по 0,5 г)		До еды
Гексамидин (таблетки по 0,25 г)		После еды
Гексафосфамид (таблетки по 0,01 г)		После еды
Гематоген (плитки по 50 г)		До еды
Гемитон (таблетки по 0,075 и 0,15 мг)		До еды
Гемостимулин (таблетки)		Во время еды, запивая разведенной хлористово-

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Гемофер (флаконы по 10 мл)		дородной кислотой (10 капель на стакан воды) За 15 мин до еды, разводят в воде или молоке До еды
Гемофобин (флаконы по 150 мл)		После еды
Гендевит (таблетки)		После еды
Гептавит (таблетки)		До еды
Герфонал (драже по 0,025 г)		После еды
Гефифитин (таблетки)		Во время еды
Гилемал (таблетки)		До еды
Гипотиазид (таблетки по 0,025 г)		Во время еды
Гистодил (таблетки по 0,2 г)		После еды
Глаувент (таблетки по 0,04 г)		После еды
Глауцина гидрохлорид (таблетки по 0,05 г)	Усиление всасывания	После еды
Глибутид (таблетки по 0,05 г)		Во время еды или непосредственно после еды
Глибенкламид (таблетки по 0,005 г)		После еды
Гливенол (капсулы по 0,4 г)		Во время или после еды
Глина белая (порошок)		До еды
Глицерофосфат (гранулы во флаконах по 100 г)		До еды
Глицирам (таблетки по 0,05 г)		За 30 мин до еды
Глудантан (таблетки по 0,2 г)		После еды
Глутамевит (таблетки)		После еды
Глюкокортикоиды (кортизон, преднизолон, преднизон, триамцинолон и др.)		Во время или после еды
Глюферал (таблетки)		После еды
Грамурин (таблетки по 0,25 г)		Непосредственно после еды
Грандаксин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Гризеофульвин (таблетки по 0,125 г, суспензия во флаконах по 100 г)	Увеличение всасывания и биодоступности, ускорение развития эффекта	Во время еды, с растительным маслом перед едой

Грудной эликсир
флаконах по 25 г)
Дамилена маленнат-ам
триптилин, триптизо
(таблетки по 0,05 г)

Даонил (таблетки
0,005 г)

Датискан (таблетки
0,05 г)
Дедалон (таблетки
0,05 г)

Дезопимон (таблетки
0,025 г)

Декамеvit (таблетки)
Декарис (таблетки
0,05 и 0,15 г)

Делагил (таблетки
0,25 г)

Депрессин (порошок)

Диазепам (таблетки
0,005 г)

Диазолин (драже
0,1 г)

Диакарб (таблетки
0,25 г)

Диафенин (таблетки)

Диафенилсульфон (таблетки по 0,05 г)

Дибазол (таблетки
0,02 и 0,04 г)

Диваксан (таблетки
0,0025 г)

Дигален-нео (флаконы по 15 мл)

Дигестал (таблетки)

Дигидралазин (таблетки по 0,01 г)

Дигидротахистерол (0,1 % раствор в ма
во флаконах по 10 мл)

Дигидроэрготамин (флаконы по 10 мл)

Дигидроэрготоксин (флаконы по 10 мл)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Грудной эликсир (во флаконах по 25 г) Дамилена малеинат-амитриптилин, триптизол (таблетки по 0,05 г)		До еды После еды
Даонил (таблетки по 0,005 г)		Непосредственно после еды, таблетки проглатывают, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости За 15 мин до еды
Датискан (таблетки по 0,05 г) Дедалон (таблетки по 0,05 г)		При морской болезни за 30 мин до поездки, в других случаях — перед едой Во время еды
Дезопимон (таблетки по 0,025 г) Декамевит (таблетки) Декарис (таблетки по 0,05 и 0,15 г) Делагил (таблетки по 0,25 г) Депрессин (порошок) Диазепам (таблетки по 0,005 г) Диазолин (драже по 0,1 г) Диакарб (таблетки по 0,25 г) Диафенин (таблетки) Диафенилсульфон (таблетки по 0,05 г) Дибазол (таблетки по 0,02 и 0,04 г) Диваксан (таблетки по 0,0025 г) Дигален-нео (флаконы по 15 мл) Дигестал (таблетки) Дигидралазин (таблетки по 0,01 г) Дигидротахистерол (0,1 % раствор в масле во флаконах по 10 мл) Дигидроэрготамин (флаконы по 10 мл) Дигидроэрготоксин (флаконы по 10 мл)		После еды После ужина перед сном После еды После еды До еды После еды После еды Утром натощак До еды До еды За 2 ч до еды или через 2 ч после еды До еды До еды После еды После еды После еды До еды по 10—20 капель в 1/2 стакана воды За 20—30 мин до еды

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Дигитоксин (таблетки по 0,0001 г)	Замедление всасывания, биодоступности, развития эффекта	Перед едой
Дигоксин (таблетки по 0,25 мг)	То же	Перед едой
Дизафен (таблетки по 0,025 г)		После еды
Дизопирамид (капсулы по 0,1 г)		После еды
Дийодбензотэф (таблетки по 0,05 г)		Натощак, запивая молоком или водой
Дийодтирозин (таблетки по 0,05 г)		После еды, запивая молоком
Диклофенак-натрий, вольтарен (таблетки по 0,025 г)		Во время еды или непосредственно после еды; таблетки проглатывать, не разжевывая
Диклоксациллина натрия соль (капсулы по 0,25 г)		За 1 ч до еды или через 1—1,5 ч после еды
Дилминал (драже по 2 ЕД)		Во время еды
Димебон (таблетки по 0,01 г)		Независимо от приема пищи
Димедрол (таблетки по 0,05 г и 0,1 г)		После еды
Димекарбин (таблетки по 0,02 г)		До еды
Димеколин (таблетки по 0,025 и 0,05 г)		До еды
Дименгидринат (таблетки по 0,05 г)		Перед едой
Диметпрамид (таблетки по 0,02 г)		До еды
Димидин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Динезин (таблетки по 0,1 г)		Во время еды
Диоксибензойная кислота (таблетки по 0,5 г)		После еды
Дипиридамол, курантил (драже по 0,025 и 0,075 г)		За 1 ч до еды
Дипразин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Дипромоний (таблетки по 0,02 г)		После еды
Дипрофен (таблетки по 0,025 г)		До еды

Дипрофиллин (таблетки по 0,2 г)
 Дисульформин (таблетки по 0,5 г)
 Дитиазинин (порошок)
 Дитразина сульфат (таблетки по 0,05 и 0,1 г)
 Диуретин (порошок)
 Дифацил, спазмолитин (порошок)
 Дифезил (порошок)

Дифенин (таблетки по 0,117 г)
 Диформин-ретард (таблетки по 0,5 г)
 Дифрил-коронтин, фалкор (таблетки по 0,03 и 0,06 г)
 Дицинон (таблетки по 0,25 г)
 Доксимум (таблетки по 0,25 г)

Доксициклина гидрохлорид (капсулы по 0,05 г)
 Допан (таблетки по 0,002 г)
 Допегит (таблетки по 0,25 г)
 Дрожжи пивные очищенные сухие (порошок)
 Железа препараты (перофосфат, закисный сульфат, лактат, сульфат и др.)

Желудочный сок
 Желтый (флаконы по 100 мл)
 Женьшеня (флаконы по 50 мл)
 Жостера (крушины бительной) плод

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Дипрофиллин (таблетки по 0,2 г)		До еды
Дисульформин (таблетки по 0,5 г)		После еды
Дитиазанин (порошок)		Во время или после еды
Дитразина сульфат (таблетки по 0,05 и 0,1 г)		После еды
Диуретин (порошок)		До еды
Дифацил, спазмолитин (порошок)		После еды
Дифезил (порошок)		Натощак за 1 ч до завтрака в 30—50 мл сахарного сиропа или воды
Дифенин (таблетки по 0,117 г)		После еды
Диформин-ретард (таблетки по 0,5 г)		Во время или сразу после еды
Дифрил-коронтин, фаликор (таблетки по 0,03 и 0,06 г)		После еды
Дицинон (таблетки по 0,25 г)		До еды
Доксиум (таблетки по 0,25 г)		Во время или после приема пищи, запивая большим количеством жидкости
Доксициклина гидрохлорид (капсулы по 0,05 г)		После еды, запивая молоком
Допан (таблетки по 0,002 г)		После еды (на ночь)
Допегит (таблетки по 0,25 г)		После еды
Дрожжи пивные очищенные сухие (порошок)		После еды
Железа препараты (глицерофосфат, закисного сульфат, лактат, сульфат и др.)		Во время или сразу после еды; при секреторной недостаточности желудка — с натуральным желудочным соком или разведенной хлористоводородной кислотой
Желудочный сок натуральный (флаконы по 100 мл)	Усиление эффекта	Во время еды
Женьшеня настойка (флаконы по 50 мл)		До еды
Жостера (крушины слабительной) плод		После еды (на ночь)

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Задитен (капсулы по 0,001 г)		Во время еды
Заманихи настойка (флаконы по 50 мл)		До еды
Зверобоя настойка и настой (флаконы по 25 мл)		До еды
Зеленина капли (флаконы по 25 мл)		До еды
Зиксорин (капсулы по 0,1 г)		После еды
Зитазониум (таблетки по 0,01 г)		После еды
Золототысячника трава (настой)		За 30 мин до еды
Ибупрофен (таблетки по 0,2 г)		После еды
Изадрин (таблетки по 0,005 г)		До еды (держат под языком до полного рассасывания)
Изаман (таблетки)		До еды
Изафенин (таблетки по 0,01 г)		До еды
Изобарин (драже по 0,025 г)		После еды
Изоверин (таблетки по 0,1 г)		Независимо от приема пищи
Изодинит, нитросорбид (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		До еды
Изоланид, целанид (таблетки по 0,00025 г)		После еды
Изониазид (таблетки по 0,1 г)	Уменьшение всасывания, ослабление эффекта	После еды
Изопротан, скутамил (драже)		После еды
Изоптин (таблетки по 0,04 и 0,08 г)		До еды
Ильдамен (таблетки по 0,008 г)		До еды
Имодиум (капсулы)		До еды
Индерал (таблетки по 0,01 и 0,04 г)		До еды
Индометацин (драже по 0,025 г)		Во время или после еды
Индопан (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		До еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Инказан (таблетки 0,025 г)
Инмекарб (таблетки 0,25 г)
Инозие-Ф (таблетки 0,2 г)
Интенкордин (таблетки по 0,075 г)
Интестопан (таблетки)
Инфекундин (таблетки)
Йод и препараты, содержащие йод
Кавинтон (таблетки 0,005 г)
Калефлон (таблетки 0,1 г)
Калимин (драже 0,06 г)
Калия бромид (порошок)
Калия йодид (порошок)
Калия оротат (таблетки по 0,5 г)
Калия хлорид (раствор)
Калимин (таблетки 0,06 г)
Кальмагин (гранулы)
Кальцекс (таблетки 0,5 г)
Кальция глицерофосфат (таблетки по 0,5 г)
Кальция глюконат (таблетки по 0,5 г)
Кальция карбонат (порошок)
Кальций лактат (таблетки по 0,5 г)
Кальция пангамат (таблетки по 0,05 г)
Кальция пантотенат (таблетки по 0,1 г)
Кальция хлорид (раствор)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Инказан (таблетки по 0,025 г)		После еды
Инмекарб (таблетки по 0,25 г)		После еды
Инозие-Ф (таблетки по 0,2 г)		До еды
Интенкордин (таблетки по 0,075 г)		До еды
Интестопан (таблетки)	Усиление эффекта	После еды, запивая молоком
Инфекундин (таблетки)		Желательно в один и тот же час после еды вечером
Йод и препараты, содержащие йод		После еды, запивая молоком
Кавинтон (таблетки по 0,005 г)		До еды
Калефлон (таблетки по 0,1 г)		После еды
Калимин (драже по 0,06 г)		Независимо от приема пищи
Калия бромид (порошок)		После еды
Калия йодид (порошок)		После еды, запивая молоком или киселем
Калия оротат (таблетки по 0,5 г)		За 1 ч до еды или через 4 ч после еды
Калия хлорид (раствор)		После еды, за 3 ч до или после приема молочных продуктов
Калимин (таблетки по 0,06 г)		Независимо от приема пищи
Кальмагин (гранулы)		За 30 мин до еды или между приемами пищи
Кальцекс (таблетки по 0,5 г)		До еды
Кальция глицерофосфат (таблетки по 0,5 г)		До еды
Кальция глюконат (таблетки по 0,5 г)		До еды
Кальция карбонат осажженный (порошок)		За 30 мин до еды
Кальция лактат (таблетки по 0,5 г)		До еды
Кальция пангамат (таблетки по 0,05 г)		После еды
Кальция пантотенат (таблетки по 0,1 г)		После еды
Кальция хлорид (порошок, раствор)		До еды, растворить в 1/2 стакана теплой воды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Камфоний (таблетки по 0,01 г)		До еды
Камфора (порошок)		После еды
Каолин, глина белая (порошок)		За 30 мин до еды
Капотен (таблетки по 0,025 г)		До еды
Каптоприл (таблетки по 0,025 и 0,05 г)	Уменьшение всасывания, замедление развития эффекта	До еды
Капуста морская (порошок)		На ночь, запивая водой
Карбамазепин, финлепсин, тегретол (таблетки по 0,2 г)	Увеличивается всасывание и биодоступность	Во время еды
Карбидин (таблетки по 0,025 г)		До еды
Карбокромен (таблетки по 0,075 г)		После еды
Карболен (таблетки по 0,25 г)		Через 1,5—2 ч после еды, запивая 1/2 стакана воды
Кардиовален (флаконы по 25 мл)		До еды
Карловарская соль искусственная (порошок в упаковке по 125 г)		Утром натощак в 1/2 стакане воды (в качестве слабительного) в стакане теплой воды за 30—45 мин до еды (как желчегонное)
Карнитина хлорид (20 % раствор во флаконах по 100 мл)		За 30 мин до еды, разбавляя препарат водой, чаем, киселем
Карсил (таблетки)		До еды
Карфециллин (капсулы по 0,25 г)		Независимо от приема пищи
Касторовое масло (во флаконах по 30 и 50 мл, капсулах по 1 г)		До еды
Катапресан (таблетки)		Во время или сразу после еды
Каферид (таблетки)		Перед сном
Кафиол (брикеты)		После еды
Квадевит (таблетки)		После еды
Кватерон (таблетки по 0,02 г)		
Кверсалин (таблетки)		

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Кверцетин (таблетки по 0,02 г)
Квиноорм-ретард (таблетки)
Квиносеptил (таблетки)
Келлин (таблетки по 0,02 г)
Келфизин (таблетки по 0,2 г)
Кенакорт (таблетки по 0,004 г)
Кинилентин (таблетки по 0,2 г)
Кислота адениловая (флаконы по 100 мл)
Кислота аскорбиновая (таблетки по 0,05 г)
Кислота ацетилсалициловая (таблетки по 0,25 г)
Кислота глутаминовая (таблетки по 0,25 г)
Кислота дегидрохолевая (флаконы по 10 мл)
Кислота липоевая (таблетки по 0,025 г)
Кислота мефенамовая (таблетки по 0,5 г)
Кислота налidikсовая, невиврамон, неграм (таблетки и капсулы по 0,5 г)
Кислота никотиновая (таблетки по 0,05 г)
Кислота фолиевая (таблетки по 0,0001 г)
Кислота хлористоводородная разведенная
Кислота урегит (0,05 г)
Климактерин (драже)
Клиниум (таблетки по 0,06 г)
Клозапин, лепонекс, азапептин (таблетки по 0,025 и 0,1 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Кверцетин (таблетки по 0,02)		До еды
Квилином-ретард (таблетки)		После еды
Квиносептил (таблетки)		После еды
Келлин (таблетки по 0,02 г)		После еды
Келфизин (таблетки по 0,2 г)		После еды
Кенакорт (таблетки по 0,004 г)		Во время или после еды
Кинилентин (таблетки по 0,2 г)		После еды
Кислота адениловая (флаконы по 100 мл)		До еды
Кислота аскорбиновая (таблетки по 0,05 г)		После еды
Кислота ацетилсалициловая (таблетки по 0,25 г)	Уменьшение и замедление всасывания	За 30 мин до еды в измельченном виде; запивать $\frac{1}{2}$ стакана воды, молока или крахмальной слизи
Кислота глутаминовая (таблетки по 0,25 г)		За 15—30 мин до еды; при наличии диспепсических явлений — во время или после еды
Кислота дегидрохолевая (флаконы по 10 мл)		После еды
Кислота липоевая (таблетки по 0,025 г)		После еды
Кислота мефенамовая (таблетки по 0,5 г)		После еды, запивая молоком
Кислота налidikсовая, невиврамон, неграм (таблетки и капсулы по 0,5 г)		После еды
Кислота никотиновая (таблетки по 0,05 г)		После еды
Кислота фолиевая (таблетки по 0,0001 г)		После еды
Кислота хлористоводородная разведенная	Увеличение эффекта	Во время или до еды (в $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды) Утром после еды
Кислота этакриновая, урегит (таблетки по 0,05 г)		До еды
Климактерин (драже)		После еды
Клиниум (таблетки по 0,06 г)		После еды
Клозапин, лепонекс, аза-лептин (таблетки по 0,025 и 0,1 г)		Независимо от времени приема пищи

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Кломифенцитрат, кло- стилбегит (таблетки по 0,05 г)		После еды перед сном
Клопамид, бринальдикс (таблетки по 0,02 г)	Замедление вса- сывания, ослаб- ление развития эффекта	Утром, предпочтительнее перед едой
Клофелин, гемитон, ката- пресан, хлофазолин (таб- летки по 0,15 и 0,075 мг)		До еды
Клофибрат, мисклерон (капсулы по 0,25 г)		После еды
Кобамамид (таблетки по 0,0001 и 0,0005 г)		После еды
Кодеин (порошок)	Ускорение разви- тия эффекта	До еды
Кодтерпин (таблетки)		До еды
Колибактерин сухой (ам- пулы по 2—3 дозы, таб- летки)		Перед приемом препа- рат разводят кипяченой водой; таблетки прини- мают цельными или раз- мельчают, запивая кипя- ченой водой. Лицам с повышенной кислотно- стью желудочного сока за 5—10 мин до приема препарата выпить 1/2 ста- кана минеральной воды (боржоми, эссендуки № 4 или № 17) или рас- твор натрия гидрокар- боната (1/2 чайной лож- ки на стакан воды)
Колхамин (таблетки по 0,002 г)		После еды
Компламин (таблетки по 0,15 г)		После еды
Компливит (таблетки)		После еды
Конвафлавин (таблетки по 0,01 г)		До еды
Конвулекс (капсулы по 0,15 г)		После еды
Конферон (капсулы по 0,25 г)		Капсулы проглатывать, не разжевывая, после еды
Коразол (таблетки по 0,1 г)		После еды
Корбелла (таблетки)		После еды (перед сном)
Корвалол (флаконы по 15 мл)		До еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Корватон (таблетки по
0,002 г)

Корданум (драже по
0,05 г)

Кордарон, амиодарон
(таблетки по 0,2 г)

Коргард (таблетки по
0,04 и 0,08 г)

Кореберон (драже по
0,02 г)

Коретал (таблетки по
0,02 г)

Коринфар, нифедипин,
кордафен (драже по
0,01 г)

Кордиамин (флаконы по
15 мл)

Кордигит (таблетки по
0,0008 г)

Коронтин, дифрил, фали-
кор (таблетки по 0,03 и
0,06 г)

Котазим-форте (таблет-
ки)

Котарнина хлорид (таб-
летки по 0,05 г)

Кофальгин (таблетки)

Кофеин (таблетки по
0,1 г)

Кофетамин (таблетки)

Кофицил (таблетки)

Красавки препараты

Крахмальная слизь

Кристепин,
(драже)

Ксантинола
теоникол, бринердин
(таблетки по 0,15 г)

Купренил (капсулы по
0,15 г)

Курантил (таблетки по
0,025 г)

Лактобактерин
(ампулы по 3 дозы; таб-
летки)

сухой таб-

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Корватон (таблетки по 0,002 г)		После еды
Корданум (драже по 0,05 г)		До еды
Кордарон, амиодарон (таблетки по 0,2 г)	Ускорение развития эффекта	Во время или после еды
Коргард (таблетки по 0,04 и 0,08 г)		Независимо от приема пищи
Кореберон (драже по 0,02 г)		После еды
Коретал (таблетки по 0,02 г)		За 15—20 мин до еды
Коринфар, нифедипин, кордафен (драже по 0,01 г)		До еды
Кордиамин (флаконы по 15 мл)		До еды
Кордигит (таблетки по 0,0008 г)		До еды
Коронтин, дифрил, фаликор (таблетки по 0,03 и 0,06 г)	Ускорение развития эффекта	После еды
Котазим-форте (таблетки)		Во время или после еды
Котарнина хлорид (таблетки по 0,05 г)		До еды
Кофальгин (таблетки)		После еды
Кофеин (таблетки по 0,1 г)	Ускорение развития эффекта	После еды
Кофетамин (таблетки)		После еды
Кофицил (таблетки)		Во время или после еды, запивая водой
Красавки препараты		Во время или после еды
Крахмальная слизь	Ускорение развития эффекта	До еды
Кристепин, бринердин (драже)		После еды
Ксантинола никотинат, теоникол, компламин (таблетки по 0,15 г)	Ускорение развития эффекта	После еды
Купренил (капсулы по 0,15 г)		До еды
Курантил (таблетки по 0,025 г)	Замедление развития эффекта	За 30—60 мин до еды
Лактобактерин сухой (ампулы по 3 дозы; таблетки)		За 30—40 мин до еды, перед приемом препарат разводят кипяченой водой; таблетки размельчают или применяют

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Ламинарид (гранулы по 50 г во флаконах)		цельными, запивая ки- пяченой водой
Ландыша настойка (во флаконах по 25 мл)		После еды, запивая $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды
Лантозид (флаконы по 15 мл)		До еды
Левамизол (таблетки по 0,05 и 0,15 г)		До еды
Левзеи жидкий экстракт (флаконы по 40 мл)		После еды (перед сном)
Ларусан (таблетки по 0,1 и 0,3 г)		До еды
Левомецетин (таблетки по 0,5 г)		До еды
Левопол (капсулы по 0,5 г)		За 20—30 мин до еды
Леворин (таблетки по 500 000 ЕД)		После еды
Легалон (драже по 0,035 г)		До еды
Ледин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Лейкоген (таблетки по 0,02 г)		Независимо от приема пищи
Лексир, пентазоцин, форт- рал (таблетки по 0,05 г)		До еды
Леспенефрил (флаконы по 120 мл)		Перед едой
Либексин (таблетки по 0,1 г)		До еды
Лив-52 (таблетки)		После еды
Лидокаин (драже по 0,25 г)		До еды
Лидофлазин, клиниум (таблетки по 0,06 г)		До еды при наличии ахилии принимать с со- ляной кислотой
Ликвиритон (таблетки по 0,1 г)		После еды
Ликорина гидрохлорид (таблетки по 0,0002 г)		До еды
Лимонника китайского настойка (флаконы по 50 мл)		До еды
Линетол (флаконы по 180 мл)		Утром непосредственно до еды или во время еды
Линкомицина гидрохло- рид (капсулы по 0,25 г)		За 1—1,5 ч до еды

Лекарственное ср-
(форма выпуска)

Лиобил (таблетки по 0,2 г)
Лиоген

Лиоресал (таблетки по 0,01 и 0,025 г)
Лиотиронин (таблетки по 0,025 г)

Липамид (таблетки по 0,025 г)

Липоевая кислота (таблетки по 0,025 г)

Липоцеребрин (таблетки по 0,15 г)

Лития карбонат (таблетки по 0,3 г)

Лобесил (таблетки по 0,3 г)

Лофенал (таблетки по 0,3 г)

Людимил, мапротин (драже по 0,01, 0,05 г)

Люминал, фенобарбитал (таблетки по 0,005 г)

Люпаверин (таблетки по 0,005 г)

Лютэстрол (таблетки по 0,005 г)

Магния карбонат (порошок)

Магния окись (порошок)

Магния сульфат (порошок)

Магурлит (гранулы по 2 г)

Мадопар (капсулы по 0,001 г)

Мажептил (таблетки по 0,001 г)

Мазиндол (таблетки по 0,001 г)

Манин (таблетки по 0,005 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Лиобил (таблетки по 0,2 г) Лиоген		В конце еды После еды (но не позднее чем через 4 ч после приема пищи) Во время еды
Лиоресал (таблетки по 0,01 и 0,025 г) Лиотиронин (таблетки) Липамид (таблетки по 0,025 г) Липоевая кислота (таблетки по 0,025 г) Липоцеребрин (таблетки по 0,15 г) Лития карбонат (таблетки по 0,3 г) Лобесил (таблетки) Лофенал (таблетки по 0,3 г) Людиомил, мапротилин (драже по 0,01, 0,025 и 0,05 г) Люминал, фенобарбитал (таблетки по 0,005 г) Люпаверин (таблетки) Лютэстрол (таблетки)		После еды (утром) После еды После еды После еды После еды После еды До еды После еды После еды После еды После еды После еды После еды
Магния карбонат основной (порошок) Магния окись (порошок) Магния сульфат (порошок)		За 30 мин до еды Через 1 и 3 ч после еды В качестве слабительного (на ночь или натощак за 30 мин до еды); для слепых зондирований (утром натощак за 1 ч до еды) Утром — до еды; в остальное время — после еды; гранулы нельзя измельчать; принимать с небольшим количеством жидкости Во время или после еды
Магурлит (гранулы в пакетах по 2 г)		После еды
Мадопар (капсулы)		Во время еды (завтрака и обеда) После еды
Мажептил (таблетки по 0,001 г) Мазиндол (таблетки по 0,001 г) Манинил (таблетки по 0,005 г)		После еды Во время еды (завтрака и обеда) После еды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
МАП — мышечно-адени- ловый препарат (флако- ны по 100 мл)		До еды
Мапротилин (драже по 0,01, 0,025 и 0,05 г)		После еды
Марелин (таблетки)		Перед едой
Марены красильной экст- ракт сухой (таблетки по 0,25 г)		До еды в $\frac{1}{2}$ стакана теплой воды
Масло облепиховое (фла- коны на 100 мл)		За 10—15 мин до еды
Масло шиповника (фла- коны по 100 мл)		За 10—15 мин до еды
Мебендазол, вермокс (таблетки по 0,1 г)		До еды
Мебикар (таблетки по 0,3 г)		Независимо от приема пищи
Мезапам, рудотель (таб- летки по 0,01 г)		Независимо от приема пищи
Мезим-форте (драже)		Перед едой или во вре- мя еды
Мексаза (драже)		Во время или после еды
Мексамин (таблетки по 0,05 г)		За 30—40 мин перед каждым сеансом луче- вой терапии
Мелипрамин (таблетки по 0,025 г)		До еды
Мелликтин (таблетки по 0,02 г)		За 1 ч до еды
Меллерил, сонапакс, тиро- ридазин (драже по 0,01, 0,025 и 0,1 г)		До еды
Ментол (порошок, масло, спиртовый раствор)		По 2—3 капли раствора на кусочке сахара или хлеба, которые рекомен- дуется задерживать под языком для более быст- рого и полного действия препарата
Мепробамат (таблетки по 0,2 г)		После еды
Меридил, центедрин (табл. по 0,01)		После еды в первой по- ловине дня
Мерказолил (таблетки по 0,005 г)		После еды
Меркаптопурин (таблет- ки по 0,05 г)		После еды
Местинон, калимин, пи- ридостигмина бромид		Независимо от приема пищи

Лекарственное средство
(форма выпуска)

(таблетки или драже
0,06 г)
Метазид (таблетки
0,1, 0,3 и 0,5 г)
Метаквалон, ортонал, т
толон (таблетки по 0,2
Метандростенолон (т
летки по 0,005 г)
Метациклина гидрох
рид (капсулы по 0,15
0,3 г)
Метацин (таблетки
0,002 г)
Метеразин (таблетки
0,005 и 0,025 г)
Метиландростендиол
(таблетки по 0,01
0,025 г)
Метилдофа, альдон
допегит (таблетки
0,25 г)
Метилметионинсульфо
ния хлорид, витамин
(таблетки по 0,05 г)
Метилпреднизолон, у
зон, метипред (табле
по 0,004 г)
Метилтестостерон (т
летки по 0,005 г)
Метилурацил (табле
по 0,5 г)
Метилэстрадиол (таб
ки по 0,02 мг)
Метиндион (таблетки
0,25 г)
Метиндол (таблетки
0,025 г)
Метионин (таблетки
0,25 г)
Метисазон (таблетки
0,25 г)
Метоклопрамид, пер
реган (таблетки
0,01 г)
Меторин (таблетки
0,02 г)
Метотрексат
по 0,0025 г)
М...

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
(таблетки или драже по 0,06 г)		
Метазид (таблетки по 0,1, 0,3 и 0,5 г)		До еды
Метаквалон, ортонал, мотолон (таблетки по 0,2 г)		За полчаса до сна
Метандростенолон (таблетки по 0,005 г)		Перед едой
Метациклина гидрохлорид (капсулы по 0,15 и 0,3 г)		Во время или после еды
Метацин (таблетки по 0,002 г)		До еды
Метеразин (таблетки по 0,005 и 0,025 г)		После еды
Метиландростендиол (таблетки по 0,01 и 0,025 г)		Под язык
Метилдофа, альдомет, допегит (таблетки по 0,25 г)		Предпочтительнее после еды
Метилметионинсульфония хлорид, витамин U (таблетки по 0,05 г)		После еды
Метилпреднизолон, урбазон, метипред (таблетки по 0,004 г)		Во время или после еды
Метилтестостерон (таблетки по 0,005 г)		Под язык
Метилурацил (таблетки по 0,5 г)		Во время или после еды
Метилэстрадиол (таблетки по 0,02 мг)		Под язык
Метиндион (таблетки по 0,25 г)		После еды
Метиндол (таблетки по 0,025 г)		Во время или после еды
Метионин (таблетки по 0,25 г)		За 30—60 мин до еды
Метисазон (таблетки по 0,25 г)		Через 1—1,5 ч после еды
Метоклопрамид, церукал, реглан (таблетки по 0,01 г)		До еды
Меторин (таблетки по 0,02 г)		До еды
Метотрексат (таблетки по 0,0025 г)		После еды
Метофеназат, френолон (драже по 0,005 г)		После еды

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Метралиндол, инказан (таблетки по 0,025 г)		После еды (утром и вечером)
Метронидазол (таблетки по 0,25 и 0,5 г)		Во время или после еды
Мефенамовая кислота (таблетки по 0,5 г)		После еды
Метформин, диформин, глюкофаж (таблетки по 0,5 г)		Во время еды или непосредственно после еды; таблетки проглатывать, не разжевывая
Мидантан (таблетки по 0,1 г)		После еды
Мидокалм (таблетки по 0,05 г)		До еды
Миелосан (таблетки по 0,002 г)		Натощак
Микалит (капсулы)		После еды
Микогептин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Микристин (таблетки)		После еды
Микройод (таблетки)		После еды
Микрофоллин (таблетки по 0,01 и 0,05 мг)		После еды
Милурит (таблетки по 0,1 г)		После еды
Минидиаб (таблетки по 0,005 г)		До еды
Миофедрин (таблетки по 0,16 мг)		После еды
Миренил, модитен, фторфеназин (таблетки по 0,001, 0,0025 и 0,005 г)		До еды
Мисклерон (капсулы по 0,25 г)		До еды
Могадон, нитразепам, радедорм, нозепам, эуноктин (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		За 30 мин до сна
Модуретик (таблетки)		До еды
Молсидомин, корватон, сиднофарм (таблетки по 0,002 г)		После еды
Мономицин (таблетки по 0,25 и 0,5)		После еды; препарат растворяют в кипяченой воде, к раствору можно добавить сахар. Запивают водой, молоком
Морсуксимид, морфолеп (таблетки по 0,5 г)		Во время еды, последнюю дозу принять перед отходом ко сну

Мукалтин (таблетки по 0,05 г)
Мочегонный чай

Надолол, коргард (таблетки по 0,04 и 0,08 г)

Наком (таблетки)

Налидиксовая кислота

невиграмон, неграм (таблетки и капсулы по 0,25 г)

Напроксен, напроксен (таблетки по 0,25 г)

Настой корневища аира

Настой корня алтея

Настой плодов аниса

Настой почек березы

Настой плодов или семян боярышника

Настой корневища с корнями валерианы

Настой травы горичи

весеннего

Настой травы зверобоя

Настой листьев крапивы

Настой цветков липы

Настой листьев мяты

Настой листьев подорожника

Настой травы полыни

Настой травы пустырника

Настой ягод смородины

Настой травы термopsis

Настой травы трилистника

Настой травы хвоща

Настой плодов черники

Настой плодов шиповника

Настойки алоэ

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Мукалтин (таблетки по 0,05 г)		До еды
Мочегонный чай		После еды
Надолол, коргард (таблетки по 0,04 и 0,08 г)		Независимо от приема пищи
Наком (таблетки)		После еды
Налидиксовая кислота, невисграмон, неграм (таблетки и капсулы по 0,5 г)		После еды
Напроксен, напросин (таблетки по 0,25 г)		После еды
Настой корневища аира		За 30 мин до еды
Настой корня алтея		За 1 ч до еды
Настой плодов аниса		За 30 мин до еды
Настой почек березы		За 10—15 мин до еды
Настой плодов или цветков боярышника		За 30 мин до еды
Настой корневища с корнями валерианы		Через 30 мин после еды
Настой травы горичвета весеннего		До еды
Настой травы зверобоя		За 30 мин до еды
Настой листьев крапивы		За 30 мин до еды
Настой цветков липы		После еды
Настой листьев мать-и-мачехи		За 1 ч до еды
Настой корня одуванчика		За 30 мин до еды
Настой листьев мяты перечной		За 15 мин до еды
Настой листьев подорожника		За 15—30 мин до еды
Настой травы полыни		За 15—30 мин до еды
Настой травы пустырника		За 1 ч до еды
Настой ягод смородины черной		После еды
Настой травы термопсиса		За 1 ч до еды
Настой травы трилистника водяного		За 15—20 мин до еды
Настой травы хвоща полевого		До еды
Настой плодов черники		За 30 мин до еды
Настой плодов шиповника		После еды
Настойки аралии, арники, женьшеня и др.		За 15—20 мин до еды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Натрия бромид (порошок)		Непосредственно после еды
Натрия гидрокарбонат (таблетки по 0,3 и 0,5 г)		До еды
Натрия йодид (порошок)		После еды, запивая молоком или киселем
Натрия нуклеинат (порошок)		Натощак
Натрия пара-аминосалицилат, ПАСК-натрий (таблетки по 0,5 г)		После еды, запивая большим количеством жидкости
Натрия салицилат (порошок)		После еды
Натрия тиосульфат (10 % раствор)		После еды
Натрия уснинат (порошок)		После еды
Натрия флуорат (таблетки)		Сосать до полного растворения
Натулан (капсулы по 0,05 г)		После еды
Нафтамон (таблетки по 0,5 г)		Натощак
Нашатырно-анисовые капли (флаконы по 25 мл)		До еды
Невиграмон, неграм (капсулы по 0,5 г)		За 30 мин до еды
Неодикумарин, пелентан (таблетки по 0,1 г)		После еды
Неомицина сульфат (таблетки по 0,25 г)		После еды
Непрессол (таблетки по 0,025 г)		После еды
Неробол (таблетки по 0,005 г)		Перед едой
Неулептил (капсулы по 0,01 г)		После еды
Ниаламид, ниамид, новазид, нуредаль (таблетки по 0,025 г)		После еды (лучше в 2 приема — утром и днем)
Нигексин (таблетки)		Во время или после еды
Нигедаза (таблетки по 0,15 г)		За 10—30 мин до еды, запивая водой, при ахилии, гипо- и анацидных состояниях — 1—2 столовыми ложками натурального желудочного сока

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Низорал (таблетки по 0,2 г)
 Никоверин (таблетки)
 Никовит (таблетки)
 Никодин (таблетки по 0,5 г)
 Никотинамид (таблетки по 0,005, 0,015 и 0,05 г)
 Никошпан (таблетки по 0,1 г)
 Нистатин (таблетки по 250 000 и 500 000 ЕД)
 Нитазол (таблетки по 0,1 г)
 Нитразепам (таблетки по 0,005 г)
 Нитроглицерин (таблетки по 0,0005 г)
 Нитроксилин (таблетки по 0,05 г)
 Нитронг (таблетки по 0,0026 г)
 Нитросорбид (таблетки по 0,01 г)
 Нитрофарин (таблетки по 0,005 г)
 Нитрофурантоин, донин (таблетки по 0,05 г)
 Нифедипин (таблетки по 0,01 г)
 Новокаин (раствор)
 Новокаиномид (таблетки по 0,25 г)
 Новомигрофен (таблетки)
 Новоцефалгин (таблетки)
 Нозепам (таблетки по 0,01 г)
 Ноксирон (таблетки по 0,25 г)
 Нонахлазин (таблетки по 0,03 г)
 Нон-овлон (драже)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Низорал (таблетки по 0,2 г)		До или во время еды
Никоверин (таблетки)		До еды
Никовит (таблетки)		После еды
Никодин (таблетки по 0,5 г)		До еды, запивая 1/2 стакана воды
Никотинамид (таблетки по 0,005, 0,015 и 0,025 г)		После еды
Никошпан (таблетки по 0,1 г)		После еды
Нистатин (таблетки по 250 000 и 500 000 ЕД)		За 1 ч до еды
Нитазол (таблетки по 0,1 г)		После еды
Нитразепам (таблетки по 0,005 г)		До еды
Нитроглицерин (таблетки по 0,0005 г)		Под язык сосать
Нитроксилин, 5-НОК (таблетки по 0,05 г)		После еды
Нитронг (таблетки по 0,0026 г)		Перед едой; глотать, не разжевывая
Нитросорбид (таблетки по 0,01 г)		До еды
Нитрофарин (таблетки по 0,005 г)		После еды
Нитрофурантоин, фурадонин (таблетки по 0,05 г)	Всасывание возрастает, ускоряется развитие эффекта	После еды
Нифедипин (таблетки по 0,01 г)	Замедление всасывания и скорости наступления эффекта	До еды; для ускорения эффекта можно разжевать и задержать во рту, сосать
Новокаин (раствор)		До еды
Новокаионамид (таблетки по 0,25 г)		До еды
Новомигрофен (таблетки)		До еды
Новоцефалгин (таблетки)		После еды
Нозепам (таблетки по 0,01 г)		После еды
Ноксирон (таблетки по 0,25 г)		За 15—20 мин до сна
Нонахлазин (таблетки по 0,03 г)		За 1 ч до еды
Нон-овлон (драже)		После еды (желательно в одно и то же время)

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Норакин (таблетки по 0,002 г)		После еды
Ноотропил (капсулы по 0,4 г)		До еды
Норколут (таблетки по 0,05 г)		После еды
Норсульфазол (таблетки по 0,25 и 0,5 г)		Независимо от приема пищи по схеме, обильно запивая щелочными жидкостями
Норэтистерон (драже по 0,0005 г)		До еды
Но-шпа (таблетки по 0,04 г)		После еды
Нифелан (порошок)		После еды
Нуредаль (драже по 0,025 г)		После еды
Обзидан (таблетки по 0,04 г)		До еды
Облепиховое масло (флаконы по 100 мл)		За 10—15 мин до еды
Овидон (таблетки)		Вечером после еды (желательно в одно и то же время)
Окись магния (порошок)		После еды
Оксазил (таблетки по 0,005 г)		После еды
Оксафенамид (таблетки по 0,25 г)		До еды
Оксациллина натриевая соль (таблетки по 0,25 г)		За 1 ч до еды или через 2—3 ч после еды
Оксибутират натрия (порошок)		Перед употреблением растворяют в кипяченой воде
Оксидевит (капсулы)		Независимо от приема пищи
Оксилидин (таблетки по 0,02 г)		До еды
Оксодолин (таблетки по 0,05 г)		Утром до еды
Октэстрол (таблетки по 0,001 г)		До еды
Олеандомицина фосфат (таблетки по 0,125 г)		После еды
Октадин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Олететрин (таблетки и капсулы по 0,5 г)		После еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Олиметин (капсулы по 0,5 г)
Орабет (таблетки по 0,5 г)
Ораза (гранулы)

Оранил (таблетки по 0,5 г)
Орап (таблетки по 0,004 г)
Орвагил (таблетки по 0,5 г)

Ортофен (таблетки по 0,025 г)

Отвар цветков бессмертника
Отвар плодов жостера
Отвар коры крушины
Отвар кукурузных рылец
Отвар листьев толокнянки

Павестезин (таблетки)
Паглюферал (таблетки)
Палин (капсулы по 0,25 г)
Палюфин (таблетки)
Памба (таблетки по 0,25 г)

Панангин (драже)
Пангамат кальция (таблетки)
Пангексавит (таблетки)
Панзинорм (таблетки)

Панкреатин (таблетки по 0,25 г)
Панкурмен (драже)
Пантогам (таблетки по 0,25 г)
Пан...

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Олиметин (капсулы по 0,5 г)		После еды
Орабет (таблетки по 0,25 и 0,5 г)		Через 30—40 мин после еды
Ораза (гранулы)		Во время или сразу после еды
Оранил (таблетки по 0,5 г)		Через 30—40 мин после еды
Орап (таблетки по 0,001 и 0,004 г)		До еды
Орвагил (таблетки по 0,25 и 0,5 г)		После еды; таблетки проглатывают, не разжевывая
Ортофен (таблетки по 0,025 г)		После еды; таблетки проглатывают не разжевывая
Отвар цветков бессмертника		За 30 мин до еды
Отвар плодов жостера		По 1/2 стакана на ночь
Отвар коры крушины		По 1/2 стакана на ночь
Отвар кукурузных рылец		До еды
Отвар листьев толокнянки		За 30 мин до еды
Павестезин (таблетки)		До еды
Паглюферал (таблетки)		После еды
Палин (капсулы по 0,2 г)		До еды
Палюфин (таблетки)		После еды
Памба (таблетки по 0,25 г)		До еды, желательно предварительно развести в 30 г сахарного сиропа и воды дистиллированной до 100 мл
Панангин (драже)		После еды
Пангамат кальция (таблетки)		После еды
Пангексавит (таблетки)		После еды
Панзинорм (таблетки)	Ускорение развития эффекта	Во время еды (таблетки не разжевывать) с небольшим количеством жидкости
Панкреатин (таблетки по 0,25 г)	Ускорение развития эффекта	За 30 мин до еды, запивая щелочной минеральной водой
Панкурмен (драже)		До еды
Пантогам (таблетки по 0,25 г)		Через 15—30 мин после еды
Пантокрин (таблетки по 0,15 г)		За 30 мин до еды

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Папаверина гидрохлорид Папазол (таблетки) Папоротника мужского экстракт густой (капсулы по 0,5 г) Парацетамол (таблетки по 0,2 г) Паркинсан, паркопан (таблетки по 0,001; 0,002 и 0,005 г) Парлодел, бромокриптин (таблетки по 0,0025 г) Пармидин, ангинин, про- дектин (таблетки по 0,25 г) Партусистен (таблетки по 0,005 г) Пассит (флаконы по 100 мл) Пассифлоры экстракт жидкий (флаконы по 25 г) Пастушьей сумки травы настой или экстракт жид- кий Пафенцил (таблетки по 0,025 г) Пахикарпина гидрохло- рид (таблетки по 0,1 г) Пектусин (таблетки) Пелентан (таблетки по 0,3 г) Пелоидин (флаконы по 500 мл) Пенициллин-фау (таблет- ки по 0,1 и 0,25 г; дра- же) Пенталгин (таблетки) Пентовит (таблетки) Пентоксил (таблетки по 0,2 г) Пентоксифиллин (драже по 0,1 г) Пентрексил (таблетки и капсулы по 0,25 г)	Замедление вса- сывания	После еды До еды Натощак После еды, запивать щелочной водой или мо- локом Во время или после еды Во время еды До еды Независимо от приема пищи До еды До еды После еды До еды Под язык до полного рассасывания После еды Утром и вечером в подо- гретом виде за 1—2 ч до еды или через 1—2 ч после еды (небольшими глотками в течение не- скольких минут) За 30—60 мин до еды После еды После еды После еды После еды, не разжевы- вая Независимо от приема пищи

Пенфлюридол (таблетки по 0,02 г)
Пепсамин (таблетки)

Пепсидил (флаконы по 450 мл)
Пепсин (порошок)

Перитол (таблетки по 0,004 г)

Пертуссин (флаконы по 125 г)

Петилил (драже по 0,025 г)

Пикамилон (таблетки по 0,02 и 0,05 г)

Пинабин (флаконы по 25 мл)

Пиперазина адипинат (таблетки по 0,2 и 0,5 г)

Пипольфен (таблетки по 0,025 г)

Пирабутол (таблетки по 0,025 г)

Пиразидол (таблетки по 0,25 г; суспензия по 15 мл)

Пирацетам (капсулы по 0,4 г; таблетки по 0,2 г)

Пиразинамид (таблетки по 0,5 г)

Пираминал (таблетки)

Пирамеин (таблетки)

Пирвиний памоат, ванк-
вин (драже по 0,05 г; су-
спензия)

Пиридитол (таблетки по 0,05 г)

Пиридоксальфосфат (та-
блетки по 0,01 г)

Пиридоксина гидрохло-
рид (таблетки по 0,02 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Пенфлюридол (таблетки по 0,02 г) Пепсамин (таблетки)		До еды Таблетки перед приемом растворяют в $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды; принимают во время или после еды Во время еды
Пепсидил (флаконы по 450 мл) Пепсин (порошок)		Перед едой или во время еды в порошках или в 1—3 % растворе разведенной хлористоводородной кислоты До еды
Перитол (таблетки по 0,004 г) Пертуссин (флаконы по 125 г) Петилил (драже по 0,025 г) Пикамилон (таблетки по 0,02 и 0,05 г) Пинабин (флаконы по 25 мл) Пиперазина адипинат (таблетки по 0,2 и 0,5 г) Пипольфен (таблетки по 0,025 г) Пирабутол (таблетки) Пиразидол (таблетки по 0,025 г) Пирантель (таблетки по 0,25 г; суспензия по 15 мл) Пирацетам (капсулы по 0,4 г; таблетки по 0,2 г) Пиразинамид (таблетки по 0,5 г) Пираминал (таблетки) Пирамеин (таблетки) Пирвиний памоат, ванквин (драже по 0,05 г; суспензия) Пиридитол (таблетки по 0,05 г) Пиридоксальфосфат (таблетки по 0,01 г) Пиридоксина гидрохлорид (таблетки по 0,02 и 0,01 г)		До еды До еды До еды Независимо от приема пищи На сахаре за 15—20 мин до еды За 1 ч до еды или спустя 1 ч после еды После еды После еды До еды До еды До еды После еды, запивая молоком После еды После еды Однократно после завтрака Через 15—30 мин после еды Через 10—15 мин после еды До еды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Пирилен (таблетки по 0,005 г)		До еды
Пиримидант (таблетки по 0,5 г)		После еды
Пиркофен (таблетки)		После еды
Пирроксан (таблетки по 0,015 г)		До еды
Плавевин (таблетки)		За 30—60 мин до поездки и повторно через 3—5 ч
Плаквенил (драже по 0,2 г)		После еды
Плантаглюцид (гранулы во флаконах по 50 г)		За 20—40 мин до еды по $\frac{1}{2}$ —1 чайной ложке в $\frac{1}{4}$ стакана теплой воды
Платифиллина гидро-тартрат (таблетки по 0,005 г)		До еды
Подорожника листьев настой		За 15—30 мин до еды
Полиспонин (таблетки по 0,1 г)		После еды
Полькортолон (таблетки по 0,004 г)		Во время или после еды
Постинор (таблетки)		По 1 таблетке в течение часа после полового акта
Празозин (таблетки по 0,001 и 0,005 г)		Независимо от приема пищи
Прегнин (таблетки по 0,01 г)		До еды, под язык, сосать
Прогэстрол (таблетки)		Во время еды
Предиан (таблетки по 0,08 г)		После еды
Преднизолон (таблетки по 0,005 г)	Ускорение биодоступности и наступления эффекта	Во время или после еды
Преднизона ацетат (таблетки по 0,0056 г)	Ускорение биодоступности и наступления эффекта	Во время или после еды
Пресоцил (таблетки)		После еды
Примахин (таблетки)		После еды
Прозерин (таблетки по 0,015 г)		До еды
Прокарбазин (капсулы по 0,05 г)		После еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Промедол (таблетки по 0,025 г)
 Пропазин (таблетки по 0,025 г)
 Протионамид (таблетки по 0,25 г)
 Псоберан (таблетки по 0,01 г)
 Псорален (таблетки по 0,01 г)
 Пувален (таблетки по 0,015 г)

Пульснорма (драже)

Радедорм (таблетки по 0,005 г)
 Рамнил (таблетки по 0,05 г)
 Рантарин (таблетки по 0,25 г)
 Раувазан, раунатин (таблетки по 0,002 г)
 Рауседил (таблетки по 0,0025 г)
 Ревеня корень (таблетки по 0,5 г)
 Ревит (драже)
 Регардин (таблетки по 0,05 г)
 Регитин (таблетки по 0,025 г)
 Реглан (таблетки по 0,1 г)
 Резерпин (таблетки по 0,1 и 0,25 мг)
 Регулакс (брикеты)
 Реладорм (таблетки)
 Реланиум (таблетки по 0,002, 0,005 и 0,01 г)
 Ремантадин (таблетки по 0,05 г)
 Ретинола ацетат (драже, таблетки, капсулы, масляный раствор)
 Рибовит (таблетки)
 Рибоксин (таблетки по 0,2 г)

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Промедол (таблетки по 0,025 г)		До еды
Пропазин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Протионамид (таблетки по 0,25 г)		После еды
Псоберан (таблетки по 0,01 г)		За 30 мин до еды
Псорален (таблетки по 0,01 г)		За 30 мин до еды
Пувален (таблетки по 0,015 г)		Запивают молоком или принимают во время еды
Пульснорма (драже)		До еды
Радедорм (таблетки по 0,005 г)		За 20—30 мин до сна
Рамнил (таблетки по 0,05 г)		На ночь
Рантарин (таблетки по 0,25 г)		За 30 мин до еды
Раувазан, раунатин (таблетки по 0,002 г)		После еды
Рауседил (таблетки по 0,0025 г)		После еды
Ревеня корень (таблетки по 0,5 г)		На ночь
Ревит (драже)		После еды
Регардин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Регитин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Реглан (таблетки по 0,1 г)		До еды
Резерпин (таблетки по 0,1 и 0,25 мг)		После еды
Регулакс (брикеты)		Перед сном
Реладорм (таблетки)		За 20—30 мин перед сном
Реланиум (таблетки по 0,002, 0,005 и 0,01 г)		До еды
Ремантадин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Ретинола ацетат (драже, таблетки, капсулы, масляный раствор)		Масляный раствор — до еды; драже, таблетки, капсулы — после еды
Рибовит (таблетки)		После еды
Рибоксин (таблетки по 0,2 г)		До еды

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Рибофлавин (таблетки по 0,001 г) Ригевидон (таблетки)		До еды По 1 таблетке вечером, желательно в одно и то же время До еды
Ритмилен (капсулы по 0,1 г) Рифампицин (капсулы по 0,05 и 0,15 г) Роватин (капсулы) Ровахол (капсулы)		За 30—60 мин до еды До еды, в случае изжоги — после еды До еды, в случае изжоги — после еды За 15—30 мин до еды
Родиолы экстракт жидкий Розанол (капсулы) Ромпаркин (таблетки по 0,002 и 0,005 г) Рондомицин (капсулы по 0,15 и 0,3 г) Ротер (таблетки)		За 30 мин до еды Во время или после еды Во время или непосредственно после еды Непосредственно после еды До еды
Рудотель (таблетки по 0,01 г) Рутин (таблетки по 0,2 г) Рябины плоды (настой, чай)		После еды До еды
Сайодин (таблетки по 0,5 г) Салазодиметоксин и другие сульфаниламиды (стрептоцид, сульфадимезин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфгин и др.)	Замедление всасывания, биодоступности, развития эффекта	После еды (хорошо измельчив таблетку) Независимо от приема пищи; при 4-кратном назначении лучше за 30—60 мин до еды (не содержащей серу — яйца и др.), обильно запивая щелочной водой или молоком После еды
Салициламид (таблетки по 0,25 и 0,5 г) Салол (таблетки по 0,25 и 0,5 г) Санасол (порошок)		До еды Добавляют к пище, обычно во вторые блюда, непосредственно перед употреблением После еды
Сангвириртин (таблетки по 0,05 г)		

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Сапарал (таблетки по 0,05 г)
Сарколизин (таблетки по 0,01 г)
Сахарин растворимый (таблетки по 0,04 г)
Сбор для возбуждения аппетита
Сбор ветрогонный
Сбор витаминный
Сбор грудной
Сбор желудочный
Сбор желчегонный
Сбор мочегонный
Сбор потогонный
Сбор противогеморроидальный
Сбор слабительный
Сбор успокоительный
Седалгин (таблетки)
Седуксен (таблетки по 0,005 г)
Секуринина нитрат (таблетки по 0,002 г)
Семап (таблетки по 0,02 г)
Сенаде (таблетки)
Сенадексин (таблетки)
Сензит (драже по 0,05 г)
Сермион (таблетки по 0,01 г)
Сибазон (таблетки по 0,001, 0,002 и 0,005 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Сапарал (таблетки по 0,05 г)		После еды
Сарколизин (таблетки по 0,01 г)		После еды
Сахарин растворимый (таблетки по 0,04 г)		В качестве заменителя сахара
Сбор для возбуждения аппетита		За 30 мин до еды в виде настоя
Сбор ветрогонный		В виде настоя по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана утром и вечером
Сбор витаминный		В виде настоя по $\frac{1}{2}$ стакана 3—4 раза в день
Сбор грудной		После еды в виде настоя
Сбор желудочный		В виде настоя по $\frac{1}{2}$ стакана утром и вечером
Сбор желчегонный		В виде настоя по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в день за 15—30 мин до еды
Сбор мочегонный		В виде настоя по 1 столовой ложке 3—5 раз в день
Сбор потогонный		В виде настоя как чай в горячем виде по $\frac{1}{2}$ стакана 3—4 раза в день
Сбор противогеморроидальный		В виде настоя на ночь по $\frac{1}{2}$ —1 стакану
Сбор слабительный		В виде настоя по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана на ночь
Сбор успокоительный		В виде настоя 2 раза в день по $\frac{1}{2}$ стакана
Седалгин (таблетки)		После еды
Седуксен (таблетки по 0,005 г)		До еды
Секуринуна нитрат (таблетки по 0,002 г)		До еды
Семап (таблетки по 0,02 г)		До еды
Сенаде (таблетки)		На ночь
Сенадексин (таблетки)		На ночь
Сензит (драже по 0,05 г)		До еды
Сермион (таблетки по 0,01 г)		До еды
Сибазон (таблетки по 0,001, 0,002 и 0,005 г)		Независимо от приема пищи

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Сигетин (таблетки по 0,01 г)		До еды
Сигнопам (таблетки по 0,01 г)		До еды
Сиднокарб (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		До еды
Сиднофарм (таблетки по 0,002 г)		После еды
Сиднофен (таблетки по 0,005 г)		До еды
Силибор (таблетки по 0,04 г)		До еды
Синкумар (таблетки по 0,002 г)		После еды
Синэстрол (таблетки по 0,001 г)		После еды
Сироп алоэ с железом (флаконы по 100 г)		По $\frac{1}{2}$ —1 чайной ложке на прием в $\frac{1}{4}$ стакана воды
Сироп алтейный		После еды
Сироп из плодов шиповника (бутылки по 260 мл)		После еды по $\frac{1}{2}$ чайной — 1 десертной ложке, запивая водой
Скополамина гидробромид (порошок)		До еды
Скутамил-С (драже по 0,25 г)		После еды
Солизим (таблетки по 20 000 ЛЕ)		Во время или сразу после еды
Солимок (гранулы)		После еды, растворив нужную дозу в половине стакана воды или фруктового сока
Солутан (флаконы по 50 мл)		После еды
Сок алоэ (флаконы по 100 мл)		За 20—30 мин до еды
Сок желудочный натуральный (флаконы по 100 мл)		Во время или после еды
Сок подорожника (флаконы по 250 мл)		За 15—30 мин до еды
Соль карловарская искусственная		В качестве слабительного средства — утром натощак по 1 столовой ложке на полстакана воды, как желчегонное — по 1 чайной ложке на стакан теплой воды за 30—40 мин до еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Сомилаза (таблетки)

Сонапакс (драже по 0,01 и 0,025 г)

Сосновых почек от

Спазмолгон (таблетки)

Спазмолитин (порошок)

Спиринолактон (таблетки по 0,025 г)

Стазепин (таблетки по 0,2 г)

Стальника на

(флаконы по 100 мл)

Стеркулии на

(флаконы по 25 мл)

Стрихнина нитрат

рошок)

Суксилеп (капсулы по 0,25 г)

Сульфаниламиды

выше)

Супрастин (таблетки по 0,025 г)

Сустак-мите (таблетки)

Сустак-форте (таблетки)

Сферофизин (порошок)

Табекс (таблетки)

Тавегил (таблетки по 0,001 г)

Танальбин (порошок)

Тансал (таблетки по 0,2 г)

Таривид (таблетки)

Тахистин (флаконы по 15 мл)

Темехин (таблетки по 0,001 г)

Темисал (порошок)

Темпалгин (таблетки)

Теобромин (порошок)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Сомилаза (таблетки)		Во время еды или непосредственно после еды (таблетку проглатывают целиком, не разжевывая) После еды
Сонапакс (драже по 0,01 и 0,025 г)		После еды
Сосновых почек отвар		До еды
Спазмолгон (таблетки)		После еды
Спазмолитин (порошок)		После еды
Спиринолактон (таблетки по 0,025 г)		После еды
Стазепин (таблетки по 0,2 г)		После еды
Стальника настойка (флаконы по 100 мл)		До еды
Стеркулии настойка (флаконы по 25 мл)		До еды
Стрихнина нитрат (порошок)		До еды
Суксилеп (капсулы по 0,25 г)		Во время еды или непосредственно перед едой
Сульфаниламиды (см. выше)		Во время или непосредственно после еды
Супрастин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Сустак-мите (таблетки)		После еды
Сустак-форте (таблетки)		До еды
Сферофизин (порошок)		Независимо от приема пищи
Табекс (таблетки)		После еды
Тавегил (таблетки по 0,001 г)		За 15—30 мин до еды
Танальбин (порошок)		До еды
Тансал (таблетки)		Независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды
Таривид (таблетки по 0,2 г)		После еды
Тахистин (флаконы по 15 мл)		После еды
Темехин (таблетки по 0,001 г)		До еды
Темисал (порошок)		После еды
Темпалгин (таблетки)		После еды
Теобромин (порошок)	Уменьшение и замедление всасывания	После еды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Теодибаверин (таблет- ки)	Уменьшение и замедление вса- сывания	После еды
Теодинал (таблетки)		После еды
Теофедрин (таблетки)		После еды
Теофиллин (порошок)		После еды
Теоникол (драже по 0,15 г)	Уменьшение	После еды
Тепафиллин (таблетки)		После еды
Терален (таблетки по 0,005 г)		До еды
Теренак (таблетки по 0,001 г)		Во время еды (завтра- ка и обеда)
Теронак (таблетки по 0,001 г)		Во время еды (завтра- ка и обеда)
Терпингидрат (таблетки по 0,25 г)		До еды
Тестобромлецит (таблет- ки)		До еды, под язык до рассасывания
Тетравит (таблетки)		После еды
Тетрафолевит (таблетки)		После еды
Тетраолеан (капсулы по 0,25 г)		Во время или сразу после еды (пища не должна содержать мо- лочных продуктов)
Тетрациклина гидрохло- рид		Во время или сразу после еды (пища не должна содержать мо- лочных продуктов)
Тетурам (таблетки по 0,15 и 0,25 г)		После еды
Тиамина бромид (таб- летки по 0,0026 г)		После еды
Тизерцин (драже по 0,025 г)		После еды
Тизамид (таблетки по 0,5 г)		После еды
Тимол (порошок)	Уменьшение	До еды
Тиндуриин (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		Утром и вечером после еды
Тинидазол (таблетки по 0,5 г)		Во время или после еды
Тиоацетазон (таблетки по 0,025 и 0,05 г)		После еды
Тиодипин (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		После еды
Тиопроперазин (таблет- ки по 0,001 г)		После еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Тиреоидин (таблетки
0,05 и 0,1 г)
Тиреокмб (таблетки)
Тиреотом (таблетки)
Тифен (драже по 0,05 г)
Токоферола ацетат (капсулы)

Тразикор (таблетки
0,02 и 0,08 г)
Тразодон (капсулы
0,025, 0,05 и 0,1 г)
Трентал (драже по 0,05 г)
Триампур-композиум (таблетки)
Триамцинолон (таблетки по 0,004 г)
Трибенозид (капсулы по 0,4 г; таблетки по 0,2 г)

Трибузон (таблетки по 0,25 г)
Трибуспонин (таблетки по 0,1 г)
Трийодтиронина хлорид (таблетки и 50 мкг)
Триметин (порошок)
Тринитролонг (полимерные таблетки по 0,002 г)

Триоксазин (таблетки по 0,3 г)
Трирезид-К (драже по 0,5 мг)
Триседил (таблетки по 0,005 г)
Трифермент (драже по 0,005 г)
Трифтазин (таблетки по 0,05 г)
Трихомонад (таблетки по 0,25 г)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Тиреоидин (таблетки по 0,05 и 0,1 г)	Увеличение скорости всасывания	После еды утром
Тиреокомб (таблетки)		После еды утром
Тиреотом (таблетки)		После еды утром
Тифен (драже по 0,03 г)		После еды
Токоферола ацетат (капсулы)		До еды
Тразикор (таблетки по 0,02 и 0,08 г)		За 15—30 мин до еды
Тразодон (капсулы по 0,025, 0,05 и 0,1 г)		До еды
Трентал (драже по 0,1 г)		Во время еды
Триампур-комполитум (таблетки)		После еды
Триамцинолон (таблетки по 0,004 г)		Во время или после еды
Трибенозид (капсулы по 0,4 г; таблетки по 0,2 г)		Капсулы проглатывают, не разжевывая, во время или после еды
Трибузон (таблетки по 0,25 г)		После еды
Трибуспонин (таблетки по 0,1 г)		После еды
Трийодтиронина гидрохлорид (таблетки по 20 и 50 мкг)		После еды
Триметин (порошок)		Во время или после еды
Тринитролонг (пластинки полимерные по 0,001 и 0,002 г)		После еды пластинку прижимают пальцами к слизистой оболочке полости рта (в области верхней десны над клыками или малыми коренными зубами); при необходимости прекратить действие препарата пластинку удаляют
Триоксазин (таблетки по 0,3 г)		После еды
Трирезид-К (драже)		После еды
Триседил (таблетки по 0,5 мг)		До еды
Трифермент (драже)		После еды
Трифтазин (таблетки по 0,005 г)		После еды
Трихомонацид (таблетки по 0,05 г)		Во время или после еды
Трихопол (таблетки по 0,25 г)		

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Троксевазин (капсулы по 0,3 г)		Во время еды
Тропацин (таблетки по 0,01 г)		После еды
Тубазид (таблетки по 0,1 и 0,3 г)		После еды
Туринал (таблетки по 0,005 г)		До еды
Тусупрекс (таблетки по 0,01 и 0,02 г)		Во время еды
Тыквы семя (упаковка по 130 г)		Утром натощак (300 г семян растереть в ступке и смешать с 50 г меда)
Уголь активированный (таблетки по 0,5 г)		Через 1,5—2 ч после еды, запивать водой
Ундевит (таблетки)		После еды
Урегит (таблетки по 0,05 г)		Однократно после еды (лучше утром)
Уробесал (таблетки)		До еды
Уродан (гранулы)		Перед едой в 1/2 стакана воды
Уролесан (флаконы по 15 мл)		До еды на кусочек сахара под язык
Уросульфам (таблетки по 0,5 г)		До еды
Фазижин (таблетки по 0,5 г)		Во время или после еды
Фали-лепсин (таблетки по 0,1 г)		До еды
Фалиминт (драже по 0,025 г)		До еды; драже держать во рту до рассасывания, не разжевывая
Фарингосепт (таблетки)		Через 15—30 мин после еды, держать до полного рассасывания в полости рта
Феназепам (таблетки по 0,0005 и 0,001 г)		За 20—30 мин до еды
Фенасал (порошок)		Утром натощак
Фенацетин (порошок)		После еды
Фенибут (таблетки по 0,25 г)		До еды
Фенигидин (таблетки по 0,01 г)		До еды
Феникарбен (таблетки по 0,02 г)		До еды

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Фенилин (таблетки 0,03 г)
Фенилсалицилат (порошок)

Фенкарол (таблетки 0,025 г)
Фенобарбитал (таблетки по 0,05 и 0,1 г)
Феноксиметилпенициллин (таблетки 0,1 г)

Фенолфталеин (таблетки по 0,1 г)
Фентоламин (таблетки по 0,025 г)
Фепранон (драже 0,025 г)
Фепромарон (таблетки по 0,01 г)

Ферамид (таблетки 0,1 г)
Феррокаль (таблетки)
Ферроплекс (драже)
Ферроцерон (таблетки 0,1 г)

Фестал (драже)
Фетанол (таблетки 0,005 г)
Финлепсин (таблетки 0,2 г)
Финоптин (таблетки 0,04 г)
Фитин (таблетки 0,25 г)
Фитолизин (травяная паста по 100 г)

Фитоменадион (капсулы по 0,01 г)
Фитоферролактол (таблетки)
Флакарбин (гранулы)

Флакумин (таблетки 0,02 г)
Фламин (таблетки)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Фенилин (таблетки по 0,03 г)		После еды
Фенилсалицилат (порошок)		После еды, запивая большим количеством щелочной жидкости
Фенкарол (таблетки по 0,025 г)		После еды
Фенобарбитал (таблетки по 0,05 и 0,1 г)		За 30—40 мин до сна
Феноксиметилпенициллин (таблетки по 0,1 г)		За 30—60 мин до еды
Фенолфталеин (таблетки по 0,1 г)		После еды
Фентоламин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Фепранон (драже по 0,025 г)		За 30 мин до еды
Фепромарон (таблетки по 0,01 г)		До еды
Ферамид (таблетки по 0,1 г)		После еды
Феррокаль (таблетки)		После еды
Ферроплекс (драже)		После еды
Ферроцерон (таблетки по 0,1 г)		После еды, запивать только водой
Фестал (драже)		Во время или после еды
Фетанол (таблетки по 0,005 г)		После еды
Финлепсин (таблетки по 0,2 г)		После еды
Финоптин (таблетки по 0,04 г)		До еды
Фитин (таблетки по 0,25 г)		До еды
Фитолизин (травянистая паста по 100 г)		Чайную ложку пасты растворяют в 1/2 стакана теплой сладкой воды; принимают после еды
Фитоменадион (капсулы по 0,01 г)		Через 30 мин после еды
Фитоферролактол (таблетки)		После еды
Флакарбин (гранулы)		Перед едой, запивать теплой водой
Флакумин (таблетки по 0,02 г)		За 30 мин до еды
Фламин (таблетки по 0,05 г)		За 30 мин до еды с небольшим количеством воды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Фловерин (таблетки по 0,05 г)		После еды
Фолиевая кислота (таблетки по 0,001 г)		До еды
Фосфаден (таблетки по 0,05 г)		До еды
Фосфалюгель (пакеты по 16 г)		За 30 мин до еды
Фосфотиамин (таблетки по 0,01 г)		После еды
Фосфэстрол (таблетки по 0,1 г)		Перед едой с небольшим количеством воды; при развитии диспепсических явлений рекомендуется задерживать таблетки за щекой или под языком до полного рассасывания
Френолон (драже по 0,005 г)		После еды
Фтазин (таблетки по 0,5 г)		Запивать большим количеством щелочной воды
Фталазол (таблетки по 0,5 г)		Запивать большим количеством щелочной воды
Фтивазид (таблетки по 0,1; 0,3 и 0,5 г)		До еды
Фторацизин (таблетки по 0,025 г)		До еды
Фторфеназин (таблетки по 0,001; 0,0025 и 0,005 г)		После еды
Фубромеган (таблетки по 0,03 г)		До еды
Фузидин-натрий (таблетки по 0,125 и 0,25 г; гранулы)		С жидкой пищей или молоком; детям до 1 года — в виде суспензии на сахарном сиропе (готовят из гранул)
Фурагин, фурадонин, фуразолидон, фурациллин и др. производные нитрофурана	Повышение всасывания и ускорение развития эффекта	После еды, запивая большим количеством жидкости
Фуросемид (таблетки по 0,04 г)	Замедление всасывания и наступления эффекта	До еды, натощак

Лекарственное средство
(форма выпуска)

Хингамин (таблетки по 0,25 г)
Хинидина сульфат (таблетки по 0,1 г)

Хиниофон (таблетки по 0,25 г)

Хиноксидин (таблетки по 0,25 г)

Хиноцид (таблетки по 0,005 и 0,01 г)

Хлодитан (таблетки по 0,5 г)

Хлозепид (таблетки по 0,005 г)

Хлоксил (порошок)

Хлоракон (таблетки по 0,25 г)

Хлоралгидрат (порошок)

Хлорбутин (таблетки по 0,002 г)

Хлоридин (таблетки по 0,01 г)

Хлористоводородная кислота разведенная (флаконы по 30 мл и 100 мл)

Хлорпропамид (таблетки по 0,25 г)

Хлорпротиксен (таблетки по 0,015 и 0,05 г)

Хлортианизен (таблетки по 0,012 г)

Хлотазол (таблетки по 0,1 г)

Холагол (флаконы по 10 мл)

Холензим (таблетки по 0,3 г)

Холестирамин (порошок)

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Хингамин (таблетки по 0,25 г)		После еды
Хинидина сульфат (таблетки по 0,1 г)	Замедление всасывания и наступления эффекта	Для достижения быстрого эффекта назначают за 30 мин до еды; в дальнейшем — через 15 мин после еды
Хиниофон (таблетки по 0,25 г)		После еды
Хиноксидин (таблетки по 0,25 г)		Через 1 ч после еды
Хиноцид (таблетки по 0,005 и 0,01 г)		После еды в 1—2 приема
Хлодитан (таблетки по 0,5 г)		Через 15—20 мин после еды
Хлозепид (таблетки по 0,005 г)		До еды
Хлоксил (порошок)		Через 1 ч после легкого завтрака по 2 г через каждые 10 мин
Хлоракон (таблетки по 0,25 г)		После еды
Хлоралгидрат (порошок)		В виде слизи с обволакивающими веществами
Хлорбутин (таблетки по 0,002 г)		После еды
Хлоридин (таблетки по 0,01 г)		После еды
Хлористоводородная кислота разведенная (флаконы по 30 мл и 100 мл)		Во время еды по 10—15 капель в $\frac{1}{2}$ стакана воды
Хлорпропамид (таблетки по 0,25 г)		До или во время завтрака
Хлорпротиксен (таблетки по 0,015 и 0,05 г)		После еды
Хлортрианизен (таблетки по 0,012 г)		До еды
Хлотазол (таблетки по 0,1 г)		До еды
Холагол (флаконы по 10 мл)		За 30 мин до еды по 5 капель (на сахаре)
Холензим (таблетки по 0,3 г)		После еды
Холестирамин (порошок)		После еды по 1 чайной ложке; при назначении других препаратов после приема холестирамина требуется интервал не менее 4 ч

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Холина хлорид (поро- шок)		После еды
Холосас (флаконы по 300 мл)		После еды
Целанид (таблетки по 0,25 мг)		До еды
Центедрин (таблетки по 0,01 г)		В первой половине дня
Цернилтон (таблетки по 0,4 г)		Всю дозу однократно после завтрака
Церукал (таблетки по 0,01 г)		До еды
Цефалексин (капсулы по 0,25 г)		Независимо от приема пищи
Цианокобаламин (таб- летки)		После еды одновремен- но с фолиевой кислотой
Цетамифен (таблетки по 0,25 г)		Через 15 мин после еды
Циквалон (таблетки по 0,1 г)		После еды
Циклодол (таблетки по 0,002 г)		После еды
Циклосерин (таблетки и капсулы по 0,25 г)		Непосредственно перед едой
Циннаризин (таблетки по 0,025 г)		После еды
Цистамина дигидрохло- рид (таблетки по 0,2 г)		За 1 ч до облучения
Цистенал (флаконы по 10 мл)		За 30 мин до еды на кусочке сахара
Цитрамон (таблетки)		После еды
Цефедрин (таблетки по 0,025 г)		После еды; не следует назначать перед сном
Чабреца трава (настой)		До еды
Чага — березовый гриб (настой)		До еды
Череды трава (настой)		До еды
Черемухи плоды (на- стой)		До еды
Черники плоды (настой)		До еды
Чилибухи настойка		За 15—30 мин до еды
Шалфея листья (настой)		Для полоскания горла
Эвкалипт лист (отвар)		Для ингаляций и поло- сканий горла
Эглонил (таблетки по 0,2 г)		До еды

Экдистен (таблетки 0,005 г)
Элеутерококка экстра- жидкий (флаконы 50 мл)
Элениум (таблетки 0,01 г)
Элестол (драже)
Энатин (капсулы 0,5 г)
Энзинорм (драже; фла- коны по 100 и 200 мл)
Энтеро-виоформ (табл- ки)
Энтеродез (порошок 5 г)
Энтеросептол (табле- тки по 0,25 г)
Энцефалол (драже 0,1 г; сироп)
Эргокальциферол (ра- вор)
Эргометрина малеат блетки)
Эрготал (таблетки 0,001 г)
Эрготамин (драже 0,001 г, флаконы 10 мл)
Эринит (таблетки 0,01 г)
Эритромицин (табле- тки по 0,1, 0,2 и 0,25 г)
Эрициклин (капсулы)
Эскузан (флаконы 20 мл)
Эссенциале (капсулы)
Эстимал (таблетки 0,1 г)
Эстоцин (таблетки)

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимодействия и наступления фармакологического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Экдистен (таблетки по 0,005 г)		До еды
Элеутерококка экстракт жидкий (флаконы по 50 мл)		За 30 мин до еды
Элениум (таблетки по 0,01 г)		После еды
Элестол (драже)		До еды
Энатин (капсулы по 0,5 г)		До еды, в случае изжоги — после еды
Энзинорм (драже; флаконы по 100 и 200 мл)		Перед приемом пищи
Энтеро-виоформ (таблетки)		После еды
Энтеродез (порошок по 5 г)		Перед употреблением 5 г порошка растворяют в 100 мл кипяченой воды; для улучшения вкусовых качеств добавляют сахар или фруктовый сок
Энтеросептол (таблетки по 0,25 г)		После еды
Энцефабол (драже по 0,1 г; сироп)		Через 15—30 мин после еды
Эргокальциферол (раствор)		Во время еды
Эргометрина малеат (таблетки)		До еды
Эрготал (таблетки по 0,001 г)		До еды
Эрготамин (драже по 0,001 г, флаконы по 10 мл)		До еды
Эринит (таблетки по 0,01 г)		До еды внутрь или под язык до рассасывания
Эритромицин (таблетки по 0,1, 0,2 и 0,25 г)	Замедление всасывания и наступления эффекта	За 1—1,5 ч до еды
Эрициклин (капсулы)		Через 30—40 мин после еды
Эскузан (флаконы по 20 мл)		До еды
Эссенциале (капсулы)		Перед едой или во время еды
Эстимал (таблетки по 0,1 г)		Перед сном
Эстоцин (таблетки по 0,015 г)		До еды

Продолжение

Лекарственное средство (форма выпуска)	Характер взаимо- действия и наступ- ления фармаколо- гического эффекта	Зависимость назначения от приема пищи
Эстриол (таблетки по 0,5 мг)		До еды
Эсфлазид (таблетки по 0,1 г)		До еды
Этазол (таблетки по 0,5 г)		Запивать большим ко- личеством щелочной во- ды
Этамид (таблетки)		После еды
Этамбутол (таблетки по 0,1 г)		1 раз в день после зав- трака
Этамзилат (таблетки по 0,25 г)		До еды
Этаминал-натрий (таб- летки по 0,1 г)		Перед сном
Этаперазин (таблетки по 0,01 г)		До еды
Этацизин (таблетки по 0,05 г)		Независимо от приема пищи
Этилморфина гидрохло- рид (таблетки по 0,015 г)		До еды
Этимизол (таблетки по 0,1 г)		До еды
Этионамид (драже по 0,25 г)		Через 30 мин после еды
Этмозин (таблетки по 0,1 г)		После еды
Эуфиллин (таблетки по 0,15 г)		До еды
Эфедрина гидрохлорид (таблетки по 0,01 и 0,025 г)		До еды
Юмекс (таблетки по 0,005 г)		До еды только утром или утром и вечером
Ятрен (таблетки по 0,25 г)		До еды

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альберт А. Избирательная
пин: Пер. с англ. В.
Альпидовский В. К., Мар-
карственные средства
Аширметов А. Х., Крако-
вскармливание // Воп
№ 2.— С. 52—55.
Балткайс Я. Я., Фатеев
М.: Медицина, 1991.
Бауман В. К. Всасыва-
сывания: Руководст
222.
Берхин Е. Б. Практиче-
на.— 1986.— № 2.—
Бондаренко Б. Б., Кехо-
и лекарственных ср-
22 с.
Викторов А. П., Рыбак
значение взаимодей-
пищеварительном
щеварения и всас-
докл.— Тернополь:
Викторов А. П., Рыба-
Здоровья, 1989.—
Влияние приема пищи
Е. Т. Гнеушев, А.
клинической фарм-
кологии с междуна-
град).— Волгоград.
Возрастные лекарствен-
и др.— ВНИИМ
№ 1.— 64 с.
Воробьев В. И. Слага-
Всасывание и секре-
/ Морозов И. А.,
СССР.— М.: Ме-
Всасывание витами-
и др. // Физиоло-
Наука, 1977.— С.
Выгоднер Е. Б. Физи-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. В 2-х т.—Т. 1.—М.: Медицина, 1989.—400 с.
- Альпидовский В. К., Мартынов И. Ф., Назаренко В. П. Зарубежные лекарственные средства: Справочник.—М.: Изд-во УДН, 1989.—251 с.
- Аширметов А. Х., Краковский М. Э. Лекарственная терапия и грудное вскармливание // *Вопр. охраны материнства и детства*.—1989.—№ 2.—С. 52—55.
- Балткайс Я. Я., Фатеев В. А. Взаимодействие лекарственных веществ.—М.: Медицина, 1991.—304 с.
- Бауман В. К. Всасывание двухвалентных катионов // *Физиология всасывания: Руководство по физиологии*.—Л.: Наука, 1977.—С. 152—222.
- Берхин Е. Б. Практические вопросы фармакодинамики // *Клин. медицина*.—1986.—№ 2.—С. 146—152.
- Бондаренко Б. Б., Кехонен С., Галустьян Г. Э. Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: Метод. рекомендации.—Л.: Б. и., 1989.—22 с.
- Викторов А. П., Рыбак А. Т., Щербак А. В. Клинико-фармакологическое значение взаимодействия лекарственных средств при всасывании в пищеварительном тракте // XIV Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания (28—30 мая 1986 г., г. Тернополь): Тез. докл.—Тернополь: Б. и., 1986.—С. 74.
- Викторов А. П., Рыбак А. Т. Экскреция лекарств при лактации.—К.: Здоровья, 1989.—72 с.
- Влияние приема пищи на фармакокинетику фторидона // Л. И. Светлый, Е. Т. Гнеушев, А. А. Фазылов, А. В. Бугров // *Актуальные вопросы клинической фармакологии: Тез. докл. XV конф. по клин. фармакологии с международным участием* (26—28 июня 1990 г., г. Волгоград).—Волгоград: Б. и., 1990.—С. 117.
- Возрастные лекарства / А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, Л. В. Соллогуб и др.—ВНИИМИ, 1983.—Серия: Фармакология и фармация.—№ 1.—64 с.
- Воробьев В. И. Слагаемые здоровья.—М.: Знание, 1987.—192 с.
- Всасывание и секреция в тонкой кишке (субмикроскопические аспекты) / Морозов И. А., Лысков Ю. А., Питран Б. В., Хвыля С. И.—АМН СССР.—М.: Медицина, 1988.—220 с.
- Всасывание витаминов / А. С. Вальдман, Е. А. Циеленс, А. Я. Озол и др. // *Физиология всасывания: Руководство по физиологии*.—Л.: Наука, 1977.—С. 423—487.
- Выгоднер Е. Б. Физические факторы в гастроэнтерологии.—М.: Медицина, 1987.—304 с.
- Гальперин Ю. М., Лазарев П. И. Пищеварение и гомеостаз.—М.: Наука, 1986.—304 с.
- Головкин В. А. Влияние лекарственной формы и путей введения пре-

- паратов на их фармакокинетику и биологическую доступность // Врачеб. дело.— 1987.— № 11.— С. 85—89.
- Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. Вып. 2. МЗ СССР.— 11-е изд., доп.— М.: Медицина, 1990.— 400 с.
- Гусель В. А., Маркова И. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии.— Л.: Медицина, 1989.— 320 с.
- Давыдова О. Н. О влиянии приема пищи на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств // Фельдшер и акушерка.— 1987.— № 3.— С. 51—54.
- Детская гастроэнтерология / Под ред. Е. М. Лукьяновой.— К.: Здоров'я, 1978.— 416 с.
- Детские лекарственные формы (Научный обзор) / Под ред. А. И. Тенцовой. Серия: Фармакология и фармация.— ВНИИМИ, М., 1977.— 100 с.
- Доценко В. А., Бондарев Г. И., Мартинчик А. Н. Организация лечебно-профилактического питания.— Л.: Медицина, 1987.— 216 с.
- Еренков В. А. Методика введения лекарств детям. Энтеральный способ // Здравоохранение (Кишинев).— 1981.— № 4.— С. 54—56.
- Зак А. Ф. Биодоступность препаратов антибиотиков для приема внутрь и лабораторные методы оценки их качества // Фармация.— 1985.— № 6.— С. 73—75.
- Замотаев И. П. Особенности гериатрической фармакотерапии // Сов. медицина.— 1990.— № 2.— С. 19—23.
- Западнюк В. И. Гериатрическая фармакология.— К.: Здоров'я, 1977.— 167 с.
- Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В. Основы клинической фармакологии. Фармакокинетика (Учебное пособие).— Ростов-н/Д: Б. и., 1981.— 124 с.
- Кевра М. К., Хотько Е. С. Рекомендации по назначению лекарственных средств в зависимости от приема пищи / Под ред. С. Г. Шамрука.— Минск: Б. и., 1987.— 38 с.
- Кивман Г. Я., Рудзин Э. А., Яковлев В. П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов.— М.: Медицина, 1982.— 256 с.
- Клайшевич Г. И. Влияние питания на эффективность медикаментозной терапии у ребенка.— М.: ЦОЛИУВ, 1989.— 38 с.
- Клиническая фармакология / Под ред. В. В. Закусова.— М.: Медицина, 1978.— 608 с.
- Кляйнок З., Скжидло-Радоманьска Б. Взаимодействие лекарств в современной гастроэнтерологии // Клин. медицина.— 1986.— № 2.— С. 39—43.
- Коньшев В. А. Питание и регулирующие системы организма.— М.: Медицина, 1985.— 224 с.
- Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б. Цианогенные гликозиды в пищевых продуктах // Медицинский реферативный журнал: Раздел 7.— 1986.— № 7 (2044).— С. 36—39.
- Кудрин А. Н. Комбинированное действие лекарственных веществ // Сов. медицина.— 1982.— № 4.— С. 89—94.
- Кудрин А. Н. Проблемы взаимодействия лекарственных веществ // Фармация.— 1983.— № 2.— С. 71—76.
- Кудрин А. Н., Давыдова О. Н. Нарушение всасывания питательных веществ из желудочно-кишечного тракта в кровь под влиянием лекарственных средств // Фармация.— 1978.— № 4.— С. 79—83.
- Кудрин А. Н., Скакун Н. П., Несторович Я. М. Алкоголь и лекарство.— М.: Знание, 1987.— 64 с.
- Кукес В. Г., Рудаков А. Г. Взаимодействие лекарственных средств // Клин. медицина.— 1984.— № 6.— С. 9—16.

- Кукес В. Г., Рудаков А. Г., Альперович Б. Р. Клиническая фармакология. Учебно-методич. пособие для студентов VI курсов медицинских институтов.— Часть 1.— М.: Б. и., 1984.— 112 с.
- Купраш Л. П. Особенности применения лекарств у больных пожилого и старческого возраста // Фельдшер и акушерка.— 1987.— № 3.— С. 36—39.
- Купраш Л. П., Джемайло В. И. Взаимодействие лекарств у больных пожилого и старческого возраста // Врачеб. дело.— 1987.— № 12.— С. 3—7.
- Кушак Р. И. Всасывание аминокислот // Физиология всасывания: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1977.— С. 285—345.
- Лазарева Д. Н. Действие лекарственных средств при патологических состояниях.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1990.— 288 с.
- Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1981.— 344 с.
- Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Современные взгляды на комбинированное применение лекарственных препаратов в терапевтической практике // Терапевт. арх.— 1984.— С. 3—8.
- Лебеденко В. Я., Грядунцова Г. П., Донцова Г. И. Микрокапсулы — новая лекарственная форма // Фармация.— 1979.— № 4.— С. 68—74.
- Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М. А. Ключева.— М.: Медицина, 1990.— 512 с.
- Лекарственные формы в гериатрии / А. И. Тенцова, М. В. Гоготова, М. Г. Королева и др.— М.: ВНИИМИ, 1983.— Серия: Фармакология и фармация.— № 1.— 60 с.
- Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман-Кадошников П. Б. Медицинская генетика для врачей.— М.: Медицина, 1983.— 144 с.
- Маждраков Г., Попхристов П. Лекарственная болезнь.— София. Медицина и физкультура, 1973.— 605 с.
- Макдональдс Я., Барнетсон П. Ц. Лессоф М. Х. Клинические реакции на пищу: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1986.— 254 с.
- Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология: Руководство для врачей.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1987.— 496 с.
- Маркова И. В., Шабалов Н. П. Клиническая фармакология новорожденных.— Л.: Медицина, 1984.— 288 с.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. В 2 т.— 10-е изд., стер.— М.: Медицина, 1985.— Том 1.— 624 с.— Том 2.— 576 с.
- Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л. Сульфаниламиды и нитрофураны в пищевых продуктах // Медицинский реферативный журнал. Раздел 7.— 1986.— № 2. (460).— С. 33—37.
- Муравьев И. А., Козьмин В. Д., Кудрин А. Н. Несовместимость лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1978.— 240 с.
- Наджимутдинов К. Н., Кац П. С. Взаимодействие лекарственных средств и пищи // Мед. журн. Узбекистана.— 1985.— № 1.— С. 52—57.
- Наджимутдинов К. Н., Кац П. С. Проведение фармакотерапии с учетом взаимодействия лекарственных средств и пищи: Метод. рекомендации.— Ташкент: Б. и., 1986.— 29 с.
- Нанаева М. Т., Сабирова Т. С., Тыныстановна С. Э. Этанол, фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов, влияющих на центральную и периферическую нервную систему // Здравоохранение Киргизии.— 1987.— № 4.— С. 46—51.
- Нанаева М. Т., Сабирова Т. С., Тыныстановна С. Э. Влияние этанола на фармакологические свойства лекарственных препаратов // Здравоохранение Киргизии.— 1988.— № 2.— С. 60—62.
- Нестерин М. Ф., Конышев В. А. Роль питания в метаболизме лекарственных

- ных веществ // Фармакология и токсикология.— 1980.— № 2.— С. 238—244.
- Никольский Н. Н. Всасывание сахаров // Физиология всасывания: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1977.— С. 249—284.
- Никольский Н. Н. Всасывание воды и одновалентных ионов // Физиология всасывания: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1977.— С. 128—151.
- Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым освобождением лекарственных веществ. Серия: Фармакология и фармация / Алексеев К. В., Гоготова М. В., Добротворский А. Е. и др.— М.: ВНИИМИ, 1987.— Вып. 1.— 68 с.
- Олендская Р. Влияние пищевых продуктов на терапевтическое действие лекарственных препаратов // Новости фармации и медицины (ПНР).— 1989.— № 1.— С. 3—7.
- Панаитеску Г., Попеску Э. Современная медикаментозная патология: Пер. с румынск.— М.: Медицина, 1976.— 443 с.
- Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект.— София: Медицина и физкультура, 1974.— 350 с.
- Пиотровский В. К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Фармакология и токсикология.— 1986.— № 5.— С. 118—127.
- Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи.— М.: Медицина, 1979.— 184 с.
- Померанцев В. П. Антибиотикотерапия в клинике внутренних болезней // Клин. медицина.— 1987.— № 3.— С. 145—149.
- Роль лекарственной формы в современной фармакотерапии / В. И. Прокопишин, И. М. Тригубенко, И. Е. Барбэрошие, Т. П. Панина // Здравоохранение (Кишинев).— 1982.— № 1.— С. 51—54.
- Сатоскар Р. С., Бандаркар С. Д. Фармакология и фармакотерапия: Пер. с англ.: В 2 т.— М.: Медицина, 1986.— Том 1.— 528 с.; Том 2.— 432 с.
- Серебрина Л. А., Кенц В. В., Горчакова Г. А. Водолечение.— К.: Здоров'я, 1983.— 168 с.
- Скакун Н. П., Олейник А. Н. Взаимодействие лекарственных препаратов и этилового алкоголя // Терапевт. арх.— 1984.— № 5.— С. 130—134.
- Скоробогатый А. М. Взаимодействие лекарственных средств при комбинированной фармакотерапии // Врачеб. дело.— 1990.— № 5.— С. 92—94.
- Смирнов М. И. Витамины.— М.: Медицина, 1975.— 495 с.
- Современное состояние проблемы фармакотерапии (Биодоступность лекарственных средств нейрорепрогенного и сердечно-сосудистого действия) / В. П. Жердев, В. К. Пиотровский, С. А. Борисенко, Н. Н. Клейменова.— Серия: Фармакология и фармация.— М.: ВНИИМИ, 1987.— Вып. 2.— 77 с.
- Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филлов А. А. Фармакокинетика.— М.: Медицина, 1980.— 423 с.
- Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии // Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака.— К.: Здоров'я, 1986.— 736 с.
- Тараховский М. Л. Фармакотерапия заболеваний аппарата пищеварения у детей // Детская гастроэнтерология.— К.: Здоров'я, 1978.— С. 363—374.
- Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (Введение в биофармацию).— М.: Медицина, 1974.— 336 с.
- Тутельян В. А. Токсические вещества пищи и степень их опасности для здоровья человека // Вопр. питания.— 1983.— № 6.— С. 10—17.
- Тутельян В. А., Бондарев Г. И., Мартинчик А. Н. Питание и процессы

биотрансформации
М.: ВНИИТИ.— Сер
Узбекова Д. Г. Цуркан
письмо. Часть IV.—
фармакокинетические о
в полости рта / К. М
// Фармакология и
Филлов В. А. Модифика
ческие оценки. Хим
С. 3—113.
Фирсов А. А., Пиотровск
мации: Оценка био
венных средств // И
кология. Химите
С. 114—224.
Фролькис А. В. Фармак
Наука, 1981.— 204
Фролькис А. В. Тормож
обменных заболева
Фролькис А. В., Федо
средств на мемб
№ 7.— С. 41—46.
Харкевич Д. А., Майск
ное пособие.— 3-е
144 с.
Хильченко Н. С. Влия
намику строфанти
логии: Тез. докл. У
народным участие
град: Б. и., 1990.—
Хмелевская С. С. Орга
старческого возра
Хмелевская С. С., Д
осложнения лекар
Здоров'я, 1987.— 1
Ходера А., Ходера-От
для современной т
1987.— № 1.— С. 3
Холодов Л. Е., Глезер
кодинамика и би
Тбилиси: Ганатлес
ство для врачей.—
Чеботарев Д. Ф., Бой
лекарств // Клин. м
Чекман И. С. Осложн
Чекман И. С., Викто
1987.— № 8.— С.
Чекман И. С., Поляко
168 с.
Черняховская М. Ю.
всасывания: Рук
С. 346—385.
Ш...

- биотрансформации чужеродных веществ // Итоги науки и техники.— М.: ВИНТИ.— Серия: Токсикология.— Вып. 15.— 210 с.
- Узбекова Д. Г., Цуркан А. А., Рябков А. Н. Инструктивно-методическое письмо. Часть IV.— К.: Б. и., 1988.— 43 с.
- Фармакокинетические особенности всасывания лекарственных веществ в полости рта / К. М. Лакин, М. М. Кац, Е. В. Зорян, З. И. Ельцова // Фармакология и токсикология.— 1989.— № 5.— С. 91—98.
- Филов В. А. Модификация фармакокинетики и токсикокинетики (количественные оценки) // Итоги науки и техники. ВИНТИ.— Серия: Фармакология. Химиотерапевтические средства.— 1984.— Вып. 14.— С. 3—113.
- Фирсов А. А., Пиотровский В. К. Фармакокинетические методы в биофармации: Оценка биодоступности и пресистемная элиминация лекарственных средств // Итоги науки и техники.— ВИНТИ. Серия: Фармакология. Химиотерапевтические средства.— 1984.— Вып. 14.— С. 114—224.
- Фролькис А. В. Фармакологическая регуляция функций кишечника.— Л.: Наука, 1981.— 204 с.
- Фролькис А. В. Торможение кишечного всасывания как принцип лечения обменных заболеваний // Сов. медицина.— 1989.— № 3.— С. 57—60.
- Фролькис А. В., Федотова О. И. Влияние различных лекарственных средств на мембранное пищеварение // Клин. медицина.— 1979.— № 7.— С. 41—46.
- Харкевич Д. А., Майский В. В., Муратов В. К. Общая рецептура: Учебное пособие.— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1982.— 144 с.
- Хильченко Н. С. Влияние характера белкового питания на фармадинамику строфантина // Актуальные вопросы клинической фармакологии: Тез. докл. XV конференции по клин. фармакологии с международным участием (26—28 июня 1990 г., г. Волгоград).— Волгоград: Б. и., 1990.— С. 149—150.
- Хмелевская С. С. Организация лекарственной помощи лицам пожилого и старческого возраста.— К.: Здоров'я, 1985.— 168 с.
- Хмелевская С. С., Джемайло В. И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов.— К.: Здоров'я, 1987.— 152 с.
- Ходера А., Ходера-Отушевская Р., Бобровская Л. Значение биофармации для современной терапии // Новости фармации и медицины (ПНР) — 1987.— № 1.— С. 3—7.
- Холодов Л. Е., Глезер М. Г., Махарадзе Р. В. Фармакокинетика, фармакодинамика и биотрансформация антиаритмических препаратов.— Тбилиси: Ганатлеба, 1988.— 607 с.
- Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1985.— 464 с.
- Чеботарев Д. Ф., Бойко В. И. Гериатрические аспекты взаимодействия лекарств // Клин. медицина.— 1980.— № 1.— С. 4—11.
- Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии.— К.: Здоров'я, 1980.— 236 с.
- Чекман И. С., Викторов А. П., Щербак А. В. Клинико-фармакологические основы взаимодействия лекарств и пищи // Клин. медицина.— 1987.— № 8.— С. 8—13.
- Чекман И. С., Полякова И. Ф. Общая рецептура.— К.: Выща шк., 1985.— 168 с.
- Черняховская М. Ю., Чурина С. К. Всасывание липидов // Физиология всасывания: Руководство по физиологии.— Л.: Наука, 1977.— С. 346—385.
- Шамсиев С. Ш., Еренков В. А. Лекарственная терапия в педиатрии: Справочник для врачей-педиатров.— Ташкент: Медицина, 1988.— 816 с.

- Шарманов Т. Ш. О роли факторов питания в реализации биологического эффекта ксенобиотиков // *Вопр. питания.* — 1981. — № 5. — С. 51—57.
- Шеметило И. Г., Воробьев М. Г. Лечебные минеральные воды. — Л.: Медицина, 1982. — 168 с.
- Щерба М. М. Всасывание железа // *Физиология всасывания: Руководство по физиологии.* — Л.: Наука, 1977. — С. 223—248.
- Щербак А. В. Осложнения при лечении пероральными противодиабетическими препаратами // *Пробл. эндокринологии.* — 1988. — № 3. — С. 46—54.
- Этиловый алкоголь (фармакокинетика, взаимодействие с лекарствами, гепатоксичность) / Н. П. Скакун, А. С. Саратиков, А. Н. Олейник, А. И. Венгеровский. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1985. — 135 с.
- Эйхлер В. Яды в нашей пище: Пер. с нем. — М.: Мир, 1985. — 213 с.
- Яковлев Т. Н. Лечебно-профилактическая витаминология. — Л.: Медицина, 1981. — 200 с.
- Abernethy D. R., Greenblatt D. J. Drug disposition in obese humans. An update // *Clin. Pharmacokinet.* — 1986. — Vol. 11, N 3. — P. 199—213.
- Abrahamsson B., Aipsten M., Hugosson M. et al. A combined gastrointestinal transit and absorption study on felodipine extended release tablets // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 95.
- Abrams W. B. A discussion of nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly // *Drug-Nutr. Interact.* — 1985. — Vol. 4, N 1—2. — P. 209—215.
- Adler H., Ris P., Gremer M. et al. Lesions hepatiques induites par les medicaments // *Rev. med. Bruxelles.* — 1986. — Vol. 7, N 2. — P. 81—84.
- Vol. 39, N 3. — P. 173—184.
- Aiache J. M. Aliments et medicaments // *J. Pharm. Belgique.* — 1984. —
- Alvares A. P. Environmental influences on drug biotransformations in humans // *Nutr., Food and Drug Interact. Man.* — Basel e. a., 1984. — P. 45—59.
- Ammon H. P. T. Das Arzneimittel: Wirkung-Nebenwirkung-Wechselwirkung. Ein naturgegebener Zusammenhang? // *Inf. Arzt.* — 1985. — Bd. 13, N 1. — S. 28—29, 32—36.
- Arita T., Miyazaki K. Intestinal absorption and the mechanism of ionized drugs // *J. pharm. Soc. jap.* — 1987. — Vol. 107, N 4. — P. 249—261.
- Arunkumar S. R. Steady-state kinetics of salicylic acid in under-nutrition // *Nutr., Food and Drug Interact. Man.* — Basel e. a., 1984. — P. 192—197.
- Ashton J. M., Bolme P., Zerihun G. Protein binding of salicylic and salicylic acid in serum from malnourished children: the influence of albumin, competitive binding and non-esterified fatty acids // *J. Pharm. and Pharmacol.* — 1989. — Vol. 41, N 7. — P. 478—480.
- Axelsson J. E., Chan G. L.-Y., Kirsten E. B. et al. Food increases the bioavailability of propafenone // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 23, N 6. — P. 735—741.
- Bailey K. Physiological factors affecting drug toxicity // *Regul. Toxicol. and Pharmacol.* — 1983. — Vol. 3, N 4. — P. 389—398.
- Bannwarth B., Lapicque F., Netter P. et al. The effect of food on the systemic availability of ketoprofen // *Sur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 33, N 6. — P. 643—645.
- Bano G., Raina R. K., Sharma D. B. Pharmacokinetics of carbamazepine in protein energy malnutrition // *Pharmacology.* — 1986. — Vol. 32, N 4. — P. 232—236.
- Beckett A. H. Modern pharmaceutical dosage forms // *Pharmacokinet.: Mod. View. Proc. Sidney Riegelman Men. Symp., San Francisco, Calif., 22—24 Apr., 1982.* — New York, London, 1984. — P. 55—65.

Beynen A. C., Sirtori C. Pharmacol. Res. Com
Biolaz J., Bauerfeind D.
on the kinetics and in
Clin. Pharmacol. and
Bloom B. S. Risk and
inflammatory drugs /
Suppl. — P. 47.
Blumberg J. B. A disc
aged // *Drug-Nutr. In*
Boer S. Y. D., Stolk M.
steroids anti-inflamm
dikke darm // *Ned. ti*
P. 883—886.
Böhm N. Hinweise bei de
Pharm. Prax. — 1987.
Bolme P., Eriksson M.
streptomycin in ephio
nutritional status // *I*
N 6. — P. 647—649.
Bond W. S., Crabbe S.,
orders: a critical rev
Vol. 20, N 9. — 659—
Bondesen S., Bronnumsch
salicylic acid from
1988. — Vol. 25, N 2
Bornemann L. D., Castel
bioavailability of am
mother. — 1988. — Vo
Börsch G. S. G. Arzneimi
Monatsschr. Pharm.
Bravo I. G., Bravo M. E.
moxazole sulphonan
diat. Pharmacol. — 1
Bravo M. E., Arancibia
micin in malnouris
Vol. 21, N 6. — P. 4
Brazier J. L., Benckro
lipidic food on the
line // *Eur. J. Clin.*
Briese D., Dorn B., Kra
parat in Abhängigke
Parx. und Klin. Ph
Brus R. Farmakokinetik
Vol. 33, N 33. — P. 1
Buchanan N., Davis M.
kinetics in kwashi
N 5. — P. 525—526.
Caille B. G., du Souich
fate on the pharmac
Amer. J. Med. — 198
Cartwright A. C. Bioa
1984. — Vol. 5, N 8.
Ciprandi G., Scordam
logic treatm
Choi

- Beynen A. C., Sirtori C. R., West C. E. Vegetable proteins as drugs // Pharmacol. Res. Commun. — 1987. — Vol. 19, N 6. — P. 387—394.
- Biollaz J., Bauerfeind D., Emde C. et al. Influence of food ingestion on the kinetics and intragastric pH (IpH) effect of nizatidine (NZ) // Clin. Pharmacol. and Ther. — 1988. — Vol. 43, N 2. — P. 74.
- Bloom B. S. Risk and cost of GI. side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96, N 5, PT2, Suppl. — P. 47.
- Blumberg J. B. A discussion of drug metabolism and actions in the aged // Drug-Nutr. Interact. — 1985. — Vol. 4, N 1—2. — P. 99—106.
- Boer S. Y. D., Stolk M. F. J., Berge H. G. P. V., Eggink W. F. Niet-sterioide anti-inflammatoire geneesmiddelen en ontstekingen van de dikke darm // Ned. tijdschr. geneesk. — 1989. — Vol. 133, N 17. — P. 883—886.
- Böhm N. Hinweise bei der Abgabe orale Arzneimittel an den Patienten // Pharm. Prax. — 1987. — Bd. 42, N 6. — S. 240—242.
- Bolme P., Eriksson M., Haöte D., Paalzow L. Pharmacokinetics of streptomycin in ephioipian children with tuberculosis and of different nutritional status // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 33. — N 6. — P. 647—649.
- Bond W. S., Crabbe S., Sanders M. C. Pharmacotherapy of eating disorders: a critical review // Drug Intel. and Clin. Pharm. — 1986. — Vol. 20, N 9. — 659—665.
- Bondesen S., Bronnumschou J., Pedersen V. et al. Absorption of 5-amino-salicylic acid from colon and rectum // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 25, N 2. — P. 269—272.
- Bornemann L. D., Castellano S., Lin A. H. et al. Influence of food on bioavailability of amdinocilli pivoxil // Antimicrob. Agents and Chemother. — 1988. — Vol. 32, N 4. — P. 592—594.
- Börsch G. S. G. Arzneimittelschäden im oberen Magen-Darm-Trakt // Med. Monatsschr. Pharm. — 1984. — Vol. 7, N 8. — P. 227—232.
- Bravo I. G., Bravo M. E., Plate G. et al. The pharmacokinetics of cotrimoxazole sulphonamide in malnourished (marasmic) infants // Pediat. Pharmacol. — 1984. — Vol. 4, N 3. — P. 167—176.
- Bravo M. E., Arancibia A., Jarpa S. et al. Pharmacokinetics of gentamicin in malnourished infants // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 21, N 6. — P. 499—504.
- Brazier J. L., Benckekroun Y., Gillet A., Andre C. Influence of hyperlipidic food on the kinetics of slow-release formulations of theophylline // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37, N 1. — P. 85—90.
- Briese D., Dorn B., Krauns P. et al. Theophyllin-Resorption aus Bronchoparat in Abhängigkeit von der vorangegangenen Nahrungsaufnahme // Parx. und Klin. Pneumol. — 1987. — Bd. 41, N 2. — S. 37—42.
- Brus R. Farmakokinytyka lekow u noworodkow // Pol. tyg. lek. 1978. — Vol. 33, N 33. — P. 1307—1309.
- Buchanan N., Davis M. D., Henderson D. B. et al. Acetanilide pharmacokinetics in kwashiorkor // Brit. J. Clin. Pharm. — 1980. — Vol. 9, N 5. — P. 525—526.
- Caille B. G., du Souich P., Besner J. G. et al. Effects of food and sucralate on the pharmacokinetics of naproxen and ketoprofen in humans // Amer. J. Med. — 1989. — Vol. 86, N 6A. — P. 38—44.
- Cartwright A. C. Bioavailability and bioequivalence // Pharm. Int. — 1984. — Vol. 5, N 8. — P. 196—198.
- Ciprandi G., Scordamaglia A., Bagnasco M., Canonica G. W. Pharmacologic treatment of adverse reactions to foods: comparison of different protocols // Ann. Allergy. — 1987. — Vol. 58, N 5. — P. 341—343.
- Challenor V. F., Waller D. G., Grauchy B. S. et al. Food and nifedipine

- pharmacokinetics // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 23, N 2. — P. 248—249.
- Chauhan B. L., Kulkarni R. D.* Effect of liv. 52 — herbal preparation on absorption and metabolism of ethanol in humans. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 311.
- Colombel J. F., Cortot A., Neut C., Romond C.* Yoghurt with Bifidobacterium longum reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects // Lancet. — 1987. — N 8549. — P. 43.
- Corinaldesi R., Stanghellini V., Zarabini G. E. et al.* Effetto della Tiropramide sul tempo di svuotamento gastrico dei solidi, nell'uomo // Minerva med. — 1986. — Vol. 77, N 17. — P. 675—677.
- Cutting W. A. M.* Drugs and diarrhoeal disease // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. — 1985. — Vol. 79, N 288, Discuss. — P. 289—290.
- Czok G.* Wechselwirkungen zwischen Nährstoffen und Arzneimitteln // Ernähr. Nutr. — 1980. — Bd. 4. — N 2. — S. 53—57.
- Danan G., Benhamou J. P.* Les atteintes hépatiques médicamenteuses // Presse med. — 1986. — Vol. 15. — N 20. — P. 909—910.
- D'Arcy P. F.* Reactions et interactions des médicaments suivant «Drug Reactions and Interactions» // J. pharm. belg. — 1986. — Vol. 41, N 6. — P. 440—443.
- D'Arcy P. F.* Drug reactions and interactions // Int. Pharm. J. — 1987. — Vol. 1, N 2. — P. 43—46.
- Day R. O., Lam S., Paull P., Wade D.* Effect of food and various antacids on the absorption of tenoxicam // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 24, N 3. — P. 323—328.
- Devane J. G., Mulligan S.* Pharmacokinetic and transit characteristics of a novel formulation of erythromycin ethylsuccinate under fasted and fed conditions // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 240.
- Domschke S.* Gastroduodenale Läsionen durch Medikamente // Z. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 25, Suppl. N 3. — P. 41—46.
- Ebes F., Raghoobar M., Roseboom H.* The effects of long-term storage and of food intake on the ritodrine bioavailability from sustained-release capsules at steady state // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 242.
- Ehrsson H., Wallin I., Simonsson B. et al.* Effect of food on pharmacokinetics of chlorambucil and its main metabolite, phenylacetic acid mustard // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 27. — P. 111—114.
- Elis J., Kucera J.* Leky o potrava // Ceskoslovenska farmacie. — 1981. — Vol. 30, N 10. — P. 367—369.
- Emas S.* Medical principles for treatment of peptic ulcer // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1987. — Vol. 22, N 137. — P. 28—32.
- Encinas S. A., Cano L., Jose M. et al.* Diarrea y colitis por antibioticos // Rev. esp. enferm. apar. digest. — 1988. — Vol. 73, N 1. — P. 86—91.
- Fagan I. C., Conrad K. A., Mackie M. J. et al.* Effects of meals and nitrendipine on serum glucose, insulin, glucagon and norepinephrine // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 338.
- Fagan T. C., Conrad K. A., Mackie M. J. et al.* Nitrendipine bioavailability is increased by coadministration with food // 4-th Int. Symp. Calcium Antagonist: Pharmacol. and Clin. Res., Florence, May 25—27, 1989. Abstr. Book. — Milano, 1989. — P. 158.
- Fanelli V., Paolinelli E., Piergiacomi G.* L'epatotossicità dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAID) // Clin. ter. — 1985. — Vol. 113, N 7. — P. 39—47.
- Faulkner J. K., Hayden M. L., Chasseaud L. F., Taylor T.* Absorption of amlodipine unaffected by food. Solid dose equivalent to solution dose // Arzneim. — Forsch. — 1989. — Vol. 39, N 7. — P. 799—801.

Finn A., Straughton A. the bioavailability of 1987. — Vol. 8, N 1. — P. 137—138.

Flouvat B., Delhotel- nourriture sur la une formulation 1986. — Vol. 41, N 1. — P. 137—138.

Flusser D., Zyber-Kal Pharmacokinetics Vol. 34, N 1. — P. 137—138.

Ferner R. E., William effects of aspirin col. — 1989. — Vol. 104, N 6. — P. 137—138.

Fossati C. Il danno e Francis R. J., Dixon and of antacid xicam // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1986. — Vol. 41, N 4. — P. 309—311.

Fredi G., Farinotti R. par voie orale Vol. 38, N 2. — P. 137—138.

Frisk-Holmberg M., K of vigabatrin // B. N 1. — P. 238—239.

Gallenkamp H., Rich Hepatitis? // Med. Nutr., Food and I. Gocucki Z., Rygiel J. Przem. chem. — 1988. — Vol. 13, N 1. — P. 137—138.

Goddard E. W., Lax gy. — 1988. — Vol. 13, N 1. — P. 137—138.

Golub A. L., Frost considerations in J. Allergy clin. 694.

Goodyer L., Greene Drugg. — 1987. — Vol. 36, Suppl. — P. 137—138.

Gordin A., Lentola J. time in healthy Vol. 36, Suppl. — P. 137—138.

Hazane C., Jalabert Influence de la 1985. — Vol. 45, N 1. — P. 137—138.

Heimann G. Enteral to age // Eur. 43—50.

Helwig H., Rösch J. Sozialpädiat. P. 773—774, 776, 777.

Hermus R. J. J., A. transport and me N 1. — P. 137—138.

Hirasawa K., Shen nif. — 1989. — Vol. 39, N 7. — P. 799—801.

- Finn A., Straught A., Meyer M., Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil // *Biopharm. and Drug Dispos.* — 1987. — Vol. 8, N 6. — P. 519—526.
- Flouvat B., Delhotal-Landes B., Boutin-Pannetier M. S. Influence de la nourriture sur la biodisponibilité de la theophylline présentée sous une formulation à libération prolongée (Dilatane APR // *Thérapie.* — 1986. — Vol. 41, N 2. — P. 144—145.
- Flusser D., Zyber-Katz E., Granit L., Levy M. Influence of Food on the Pharmacokinetics of Dipyrone // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 34, N 1. — P. 105—107.
- Ferner R. E., Williams F. M., Graham M., Rawlins M. D. The metabolic effects of aspirin in fasting and fed subjects // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 27, N 1. — P. 104—105.
- Fossati C. Il danno epatico da farmaci nei bambini // *Clin. ter.* — 1983. — Vol. 104, N 6. — P. 495—501.
- Francis R. J., Dixon J. S., Lowe J. R., Harris P. A. The effects of food and of antacid on the single oral dose pharmacokinetics of tenoxicam // *Eur. J. Drug Metab. and Pharmacokinet.* — 1985. — Vol. 10, N 4. — P. 309—314.
- Fredi G., Farinotti R., Hakkou F. et al. Biodisponibilité de l'indométacine par voie orale et par voie rectale // *J. pharm. belg.* — 1983. — Vol. 38, N 2. — P. 105—108.
- Frisk-Holmberg M., Kerth P., Meyer Ph. Effect of food on the absorption of vigabatrin // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 27, Suppl. N 1. — P. 238—258.
- Gallenkamp H., Richter E. Medikamentöse dosisreduktion bei akuter Hepatitis? // *Med. Welt.* — 1985. — Bd. 36, N 36. — S. 1102—1104.
- Gayte-Sorbier A., Airaud C. B. Nutrition and drug-protein binding // *Nutr., Food and Drug Interact. Man.* — Basel e. a., 1984. — P. 95—116.
- Gocucki Z., Rygiel J. Możliwości wzajemnego oddziaływania leków // *Przem. chem.* — 1985. — Vol. 64, N 10. — P. 466—469.
- Godding E. W. Laxatives and the special role of senna // *Pharmacology.* — 1988. — Vol. 36, Suppl. N 1. — P. 230—236.
- Golub A. L., Frost R. W., Betlach C. J., Gonzalez M. A. Physiologic considerations in drug absorption from the gastrointestinal tract // *J. Allergy clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 78, N 4, p. 2. — P. 689—694.
- Goodyer L., Greene R. Drug handling in young and old // *Chem Drugg.* — 1987. — Vol. 228, N 5569. — P. 845—847.
- Gordin A., Lentola J., Jauhonen P. et al. Erythromycin shortens transit time in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 329.
- Hazane C., Jalabert M., Saubion J. L. Le métabolisme des médicaments. Influence de la malnutrition protéino-énergétique // *Med. trop.* — 1985. — Vol. 45. — N 2. — P. 145—153.
- Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 18, N 1. — P. 43—50.
- Helwig H., Rösch J. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe im Kindesalter // *Sozialpädiat. Prax. und Klin.* — 1986. — Bd. 8, N 11. — S. 770, 773—774, 776, 779.
- Hermus R. J. J. A. discussion of drug effects on nutrient absorption, transport and metabolism // *Drug-Nutr. Interact.* — 1985. — Vol. 4. — N 1—2. — P. 137—141.
- Hirasawa K., Shen W. F., Kelly D. T. et al. Effect of food ingestion on nifedipine absorption and haemodynamic response // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 28, N 1. — P. 105—107.

- Homeida M. M. A., Ali H. M., Sulaiman S. M., Bennet J. L. Oltipraz: administration with food increases its anti-schistosomal activity // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. — 1986. — Vol. 80, N 6. — P. 908—910.
- Hooymans P. M. Interacties // Pharm. weekbl. — 1985. — Vol. 120, N 37. — P. 726—732.
- Hoppu K., Tuomisto J., Koskimies O., Simell O. Food and guar decrease absorption of trimethoprim // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 32, N 4. — P. 427—429.
- Ivey K. J. Gastrointestinal effects of antipyretic analgesics // Amer. J. Med. — 1983. — Vol. 75, N 5A. — P. 53—64.
- Jaccard T. T., Leyder J. Une nouvelle forme galenique: le lyoc // Ann. Pharm. franc. — 1985. — Vol. 43, N 2. — P. 123—131.
- Janssens J. Gastro-intestinale vermikkelingen dan niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca // Tijdschr. geneesk. — 1989. — Vol. 45, N 13. — P. 799—804.
- Järvinen A., Nykänen S., Mattila J. Effect of food absorption of 2'acetylerythromycin stearate // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 330.
- Johansson Ö., Lindberg T., Melander A., Wählin-Bolt E. Different effects of different nutrients on theophylline absorption in man // Drug-Nutr. Interact. — 1985. — Vol. 3, N 4. — P. 205—211.
- Jonkman J. H. G. Food interactions with once-a-day theophylline preparations: a review // Chronobiol. Int. — 1987. — Vol. 4, N 3. — P. 449—458.
- Jonkman J. H. G. Food Interactions with Sustained-Release Theophylline Preparations. A Review // Clin. Pharmacokinet. — 1989. — Vol. 16, N 3. — P. 162—179.
- Kalamegham R., Naidu N. A., Krishnaswamy K. Metabolism of xenobiotics in undernourished rats—regulation by dietary energy and protein levels // Nutr. Repts Int. — 1981. — Vol. 24, N 4. — P. 755—768.
- Källström E., Heikinheimo M., Quiding H. Bioavailability of three commercial preparations of ibuprofen 600 mg // J. Int. Med. Res. — 1988. — Vol. 16, N 1. — P. 44—49.
- Kaniwa N., Aoyagi N., Ogata H., Ejima A. Gastric emptying rates of drug preparations. I. Effects of size of dosage forms, food and species on gastric emptying rates // J. Pharmacobiodynam. — 1988. — Vol. 11, N 8. — P. 563—570.
- Kaniwa N., Aoyagi N., Ogata H. et al. Gastric emptying rates of drugs preparations. II. Effects of size and density of enteric-coate drug preparations and food on gastric emptying rates in humans // J. Pharmacobiodynam. — 1988. — Vol. 11, N 8. — P. 571—575.
- Kendall M. J., Jack P. B., Woods K. L. et al. Comparison of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of single and multiple doses of a commercial slow-release metoprolol formulation with a new Oros Delivery system // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 13, N 2. — P. 393—398.
- Kenny A. D. Drugs and nutrition // Fed. Proc. — 1979. — Vol. 38, N 13. — P. 2655—2658.
- Kiechel J. R., Lavene D., Humbert H. La pharmacocinetique: un apport en pharmacologie clinique gériatrique? // Presse med. — 1983. — Vol. 12, N 48, Suppl. — P. 3163—3169.
- Kiffel L., Magdalou J., Batt A-M. et al. Effects of a dietary protein efficienc on the development of hepatic drug-metabolizing enzymes in young rats // Develop. Pharmacol. and Ther. — 1982. — Vol. 4, N 3—4. — P. 181—189.
- Kindler J., Rüegg P. C., Neuray M., Pacha W. Effect of food intake on

plasma levels
therapy with
Vol. 32, N 4.
Krishnaswamy K.
tion // Clin. P
Kruse W. Arzne
Bd. 32, N 5.
Kuhlmann J. Be
runb // Med. N
Labs R. A. Inter
other drugs // Dr
Lagas M., Jonkm
of absorption
a controlled
xicol. — 1985.
Lamy P. P. Com
an older po
N 119. — P. 1
Langer R., Pepp
in controlled
N 4. — P. 195
Lassman H. B.,
pharmacokine
col. — 1989.
Laurence D. K.,
vingstone, I
Levy R. A. Thera
Pharm. — 19
Lewis J. H. Ga
Gastroentero
Lin J. H., Chren
and food a
1987. — Vol.
Ljungberg B., M
in the eld
P. 250—264.
Lurie A., Bompa
cokinetics of
bronchodilate
N 4, Pt 2. —
Mann H. J., Ste
tion of the
py. — 1988.
Markiewicz A.
tyg. lek. — 1
Marsden J. R. E
tinoin and
P. 219—222.
Mason W. D.,
tablets and
N 7. — P. 81
Matsui M. S., A
1982. — Vol.
Matzek K. M., A
and antacids
Pharm. — 19
McAllister R.

- plasma levels and antihypertensive response during maintenance therapy with endralazine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 32, N 4. — P. 367—372.
- Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnutrition // *Clin. Pharmacokinet.* — 1978. — Vol. 3, N 3. — P. 216—240.
- Kruse W. Arzneimittel und Ernährung // *Ernähr-Umschau.* — 1985. — Bd. 32, N 5. — S. 131—134.
- Kuhlmann J. Beeinflussung der Arzneimittelwirkung durch die Ernährung // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 1980. — Bd. 3. — N 5. — P. 133—143.
- Labs R. A. Interaction of roxatidine acetate with antacids, food and other drugs // *Drugs.* — 1988. — Vol. 35, Suppl. N 3. — P. 82—89.
- Lagas M., Jonkman J. H. G. Influence of food on the rate and extent of absorption of theophylline after single dose oral administration of a controlled release tablet // *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.* — 1985. — Vol. 23, N 8. — P. 424—426.
- Lamy P. P. Comparative pharmacokinetic changes and drug therapy in an older population // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 1982. — Vol. 30, N 119. — P. 11—19.
- Langer R., Peppas N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery system // *Biomaterials.* — 1981. — Vol. 2, N 4. — P. 195—210.
- Lassman H. B., Puri S. K., Ho I., Hsu R. The effect of food on the pharmacokinetics of HP 029 in elderly men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 240.
- Laurence D. K., Bennett P. N. *Clinical Pharmacology.* — Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York, 1980. — 954 p.
- Levy R. A. Therapeutic inequivalence of pharmaceutical alternates // *Amer. Pharm.* — 1985. — Vol. 25, N 4. — P. 28—39.
- Lewis J. H. Gastro-intestinal injury due to medical agents // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 81, N 9. — P. 819—834.
- Lin J. H., Chremos A. N., Kanovsky S. M. et al. Effects of antacids and food absorption of famotidine // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 24, N 4. — P. 551—553.
- Ljungberg B., Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly // *Rev. Infect. Diseases.* — 1987. — Vol. 9, N 2. — P. 250—264.
- Lurie A., Bompert F., Mitchell M. et al. Influence of food on pharmacokinetics of tibenelast (LY 186655), a phosphodiesterase inhibitor bronchodilator // *Amer. Rev. Respir. Disease.* — 1989. — Vol. 139, N 4, Pt 2. — P. 66.
- Mann H. J., Steiner J. F., Willett M. S. Drug use in the elderly: A position of the american college of clinical pharmacy // *Farmacotherapy.* — 1988. — Vol. 8, N 6. — P. 355—358.
- Markiewicz A. Chronobiologiczne uzaleznienie dostepnosci lekow // *Pol. tyg. lek.* — 1983. — Vol. 38, N 10. — P. 305—308.
- Marsden J. R. Effect of dietary fish oil on hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate // *Hum. Toxicol.* — 1987. — Vol. 6, N 3. — P. 219—222.
- Mason W. D., Winer N. Influence of food on aspirin absorption from tablets and buffered solutions // *J. Pharm. Sci.* — 1983. — Vol. 72, N 7. — P. 819—821.
- Matsui M. S., Rozovski S. J. Drug-nutrient interaction // *Clin. Ther.* — 1982. — Vol. 4, N 6. — P. 423—440.
- Matzek K. M., MacGregor T. R., Keirns J. J., Vinocur M. Effect of food and antacids on the oral absorption of pirenzepine in man // *Int. J. Pharm.* — 1986. — Vol. 28, N 2—3. — P. 151—155.
- McAllister R. G. Kinetics and dynamics of nifedipine after oral and

- sublingual doses // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 81, N 6A. — P. 2—5.
- McCarthy D. M. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96, N 2. — Pt 2. — P. 662—674.
- McLean A. E. M., Chenery R. C., Greaves M., Fisher C. The influence of diet on toxicity and metabolism of drugs and chemicals // Drug-Action Modif. Comp. Pharmacol. Proc. 7th Int. Congr. Pharmacol., Paris, 1978. — Oxford, 1979. — P. 35—41.
- McLean A. J., Melander A. The influence of food on oral drug usage // Med. Progr. — 1984. — Vol. 11, N 4. — P. 38—39, 41—42.
- Meier P. J., Fricker R. Gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen von Arzneimitteln // Ther. Umsch. — 1987. — Bd. 44, N 12. — S. 910—917.
- Melander A. Influence of food and different nutrients on drug bioavailability // Nutr., Food. and Drug Interact. Man. — Basel e. a., 1984. — P. 34—44.
- Melander A., McLean A. Influence of food intake on presystemic clearance of drugs // Clin. Pharmacokinet. — 1983. — Vol. 8, N 4. — P. 286—296.
- Messerli F. H., Frohlich E. D. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons and food. // Arch. Intern. Med. — 1979. — Vol. 139, N 6. — P. 682—687.
- Mey C. de, Hansen-Schmidt S., Enterling D., Meineke I. Effects of low-dose atenolol on postural and postprandial changes in heart rate, blood pressure, venous plasma catecholamines, and plasma renin activity // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37, N 2. — P. 121—125.
- Miguet J. P., Lassegue A., Vuitton D., Allemand H. Prescription des médicaments au cours des maladies hépatiques // Concours med. — 1984. — Vol. 106. — N 16. — P. 1435—1438, 1441—1444.
- Milton K. A., Edwards G., Ward S. A. et al. The effects of food on the pharmacokinetics of halofantrine in man after the administration of a single oral dose // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 27, N 5. — P. 671—672.
- Mojaverian P., Rocci M. L., Vlasses P. H. et al. Effect of food on the bioavailability of lisinopril, a nobsulthidryl angiotensin-converting enzyme inhibitor // J. Pharm. Sci. — 1986. — Vol. 75, N 4. — P. 395—397.
- Montastruc J. L., Montastruc P. La pharmacologie clinique: un modèle pour l'étude scientifique du thermalisme? // Presse therm. et clim. — 1989. — Vol. 126. — N 1. — P. 5—7.
- Moreland T. A., McMurdo M. E. T., McEwen J. The effect of food and antacid on the pharmacokinetics of a sustained release theophylline preparation // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 24, N 2. — P. 275—276.
- Morley J. E., Levine A. S. The pharmacology of eating behavior // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. Vol. 25. — Palo Alto, Calif. 1985. — P. 127—146.
- Morrison R. A., O'Brien P. M. S. The effect of dietary supplementation with prostaglandin precursors in pregnancy induced hypertension (PIH) // Clin. and Exp. Hypertens. — 1987. — Vol. B6, N 1. — P. 240.
- Neims A. H. The effect of age on drug disposition and action // Environ. Factors Hum. Growth and Develop. Proc. Meet., Banbury, 1—4 Nov., 1981. — Cold Spring Harbor, N.Y., 1982. — P. 529—537.
- Nordström M., Melander A., Robertsson E., Eteén B. Influence of wheat

bran and of a
of digoxin in
Vol. 5, N 2. — P.
Nutrition. Food and
sel e. a., 1984. —
Ogata H., Aoyagi N.
lity of metronidazole
dissolution rate
Pharmacol., The
Ogunbona R. A., Sm
bioavailability
1985. — Vol. 37,
Okolicsanyi L., Orla
formazione dei
264.
Olson E. Nutrition
disease — Philad
Onoyama K., Hiraka
angiotensin I c
dosing in fasting
Vol. 38, N 4. —
Orme M. Drug ab
Vol. 56, N 1. —
Osman M. A., Pate
lamine absorpt
Pharmacol. and
Pan H., DeVault A.
response to pra
Clin. Pharmacol
Pantuck E., Pantuc
sprouts and ca
Ther. — 1984. —
Parrak V., Leskov
ich ucinku a
P. 469—476.
Peoples J. B. Pept
tory Drugs // A
Pincus J. H., Barry
in Parkinson's
P. 270—272.
Perry W., Jenkins
during rifampi
Clin Pharmac
P. 344—348.
Pietrzik K., Hages
aus einem
1988. — Vol. 39
Pond S. M. Phar
Drug Treat.
Ptachcinski R. J.
of food on
Vol. 40, N 2. —
Puzynska L., Niedo
1979. — Vol. 36
Rampton D. S. N
gastrointest.

bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric inpatients // *Drug-Nutr. Interact.* — 1987. — Vol. 5, N 2. — P. 67—69.

Nutrition. Food and Drug Interactions in Man / Ed. Debry G. — Basel e. a., 1984. — 206 p.

Ogata H., Aoyagi N., Kaniwuy N., Ejima A. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity // *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.* — 1986. — Vol. 24, N 6. — P. 279—282.

Ogunbona R. A., Smith I. F., Olawoye O. S. Fat contents of meals and bioavailability of griseofulvin in man // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 37, N 4. — P. 283—284.

Okolicsanyi L., Orlando R., Strazzabosco M. et al. Cinetiche e biotrasformazione dei farmaci // *Fegato.* — 1988. — Vol. 34, N 3. — P. 259—264.

Olson E. Nutrition and alcoholism // *Modern nutrition in health and disease* — Philadelphia, 1973. — P. 1037—1039.

Onoyama K., Hirakata H., Tsuruda H. et al. Pharmacokinetics of a new angiotensin I converting enzyme inhibitor (alacepril) after oral dosing in fasting or fed states // *Clin. Pharmacol. and Ther.* — 1985. — Vol. 38, N 4. — P. 462—468.

Orme M. Drug absorption in the gut // *Brit. J. Anaesth.* — 1984. — Vol. 56, N 1. — P. 59—67.

Osman M. A., Patel P. B., Schuna A. et al. Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid and ferrous sulfate // *Clin. Pharmacol. and Ther.* — 1983. — Vol. 33, N 4. — P. 465—470.

Pan H., DeVault A., Swites B. et al. Lack of a effect of food on LDL-C response to pravastatin despite a decrease in bioavailability // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 92.

Pantuck E., Pantuck C. B., Anderson K. E. et al. Effect of brussele sprouts and cabbage on drug conjugation // *Clin. Pharmacol. and Ther.* — 1984. — Vol. 25. — N 2. — P. 161—169.

Parrak V., Leskova S. Interakcie lieciv — dolezita sucast pri regulacii ich ucinku a akosti // *Farm. obz.* — 1982. — Vol. 51. — N 10. — P. 469—476.

Peoples J. B. Peptic Ulcer disease and the Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs // *Amer. Surg.* — 1985. — Vol. 51. — N 6. — P. 358—362.

Pincus J. H., Barry K. Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* — 1987. — Vol. 44. — N 3. — P. 270—272.

Perry W., Jenkins M. V. Hepatic mixed function oxidase induction during rifampicin/isoniazid therapy in Indian vegetarians // *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.* — 1986. — Vol. 24. — N 7. — P. 344—348.

Pietrzik K., Hages M., Mirgel., König J. Bewertung der Folsäureresorption aus einem eisenhaltigen Kombinationspräparat // *Med. Welt.* — 1988. — Vol. 39, N 38. — S. 1112—1117.

Pond S. M. Pharmacokinetic drug interactions // *Pharmacokinet. Basis Drug Treat.* — New York, 1984. — P. 195—220.

Ptachcinski R. J., Venkataramanan R., Rosental J. T. et al. The effect of food on cyclosporine absorption // *Transplantation.* — 1985. — Vol. 40, N 2. — P. 174—176.

Puzynska L. Niedozywienie a metabolizm leku u czlowieka // *Prz. lek.* — 1979. — Vol. 36, N 8. — P. 623—626.

Rampton D. S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the lower gastrointestinal tract // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 22, N 1. — P. 1—4.

- Reinert Ph. Biodisponibilit  de medicaments et alimentation // *Moniteur.* — 1984. — Vol. 38, N 1634. — P. 4641—4643.
- Reitbarg D. P., Love S. J., Quercis G. T. et al. Effect of food on nifedipine pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1987. — Vol. 42. — N 1. — P. 72—75.
- Roe D. A. Interactions between drugs and nutrients // *Med. Clin. N. Amed.* — 1979. — Vol. 63, N 5. — P. 985—1007.
- Roe D. A. Food, formula and drug effects on the disposition of nutrients // *Nutr., Food and Drug Interact. Man.* — Basel e. a., 1984. — P. 80—94.
- Roe D. A. Drug-food and drug-nutrient interactions // *J. Environ. Pathol. Toxicol. and Oncol.* — 1985. — Vol. 5, N 6. — P. 115—135.
- Roe D. A. Pharmacokinetics and drug-nutrient interactions // *Nutr., Immun. and Illnes Elderly. Proc. Int. Conf., St. John's, July 9—11, 1984.* — New York e. a., 1985. — P. 253—265.
- Roe D. A. Drug and nutrient interactions in elderly cardiac patients // *Drug-Nutr. Interact.* — 1988. — Vol. 5, N 4. — P. 205—212.
- Rogers J. D., Lee R. B., Souder P. R. et al. Pharmacokinetic evaluation of osmotically controlled indomethacin delivery system in man // *Intern. J. Pharm.* — 1983. — Vol. 16, N 2. — P. 191—202.
- Rottoli A., Cefalo G., Lista G. et al. Sostanze xenobiotiche ed alimentazione in eta pediatrica // *Riv. Pediatr. prevent. soc. Nipiol.* — 1988. — Vol. 38, N 3. — P. 191—202.
- Royer R. J., Debry G., Ulmer M. et al. Food and Drug Interaction // *Food and Drug Interact. Man.* — Basel e. t., 1984. — P. 117—128.
- Rubin P. C. Drugs in pregnancy and lactation // *Med. int.* — 1985. — Vol. 2, N 7. — P. 307—310.
- Ryden T., Jensson U. E. A study of the absorption of diltiazem from distal parts of the gastrointestinal tract // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 243.
- Sack D. M., Peppercorn M.-A. Drug therapy of inflammatory bowel disease // *Pharmacotherapy.* — 1983. — Vol. 3, N 3. — P. 158—176.
- Sandle G. I. Corticosteroids and intestinal ion transport // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93, N 1. — P. 188—196.
- Saulnier J. L., Talbert M. Medicaments et aliments // *Sem. hop. Paris.* — 1986. — Vol. 62, N 28. — P. 2203—2216.
- Schoerlin M.-P., Mayersohn M., Hoevels B. et al. Effect of food intake on the relative bioavailability of moclobemide (Ro 11-1163) // *J. Neural Transmiss.* — 1988. — Vol. 71, Suppl. 26. — P. 115—121.
- Seppälä T., Aranko K., Kohtala R., Ahokas T. Effects of fatty food and alcohol on pharmacokinetics and -dynamics of diazepam // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 311.
- Sickm ller B. Klinische Pr fung: Zulassungsbestimmungen der FDA // *Pharm. Industr.* — 1988. — Bd. 50, N 3. — S. 286—288.
- Sietsema W. K. The absolute oral bioavailability of selected drugs // *Int. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 27, N 4. — P. 179—211.
- Shepherd A. M. M., Irvine N. A., Ludden Th. M. Effect of food on blood hydralazine levels and response in hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1984. — Vol. 36, N 1. — P. 14—18.
- Shepherd A. M. M., Jackson S. H. D., Rogers D. et al. Effect of food on blood hydralazine levels in hypertension // *Clin. Pharmacol. and Ther.* — 1988. — Vol. 43, N 2. — P. 147.
- Smith C. H., Bidlack W. R. Dietary concerns associated with the use of medications // *J. Amer. Diet. Assoc.* — 1984. — Vol. 84, N 8. — P. 901—914.
- Souich P. du, Lery N., Lery L. et al. Effect of food on the bioavailability

- of diltiazem (DILT) // Clin. Pharmacol. and Ther. — 1989. — Vol. 45, N 2. — P. 156.
- Spangler D. L., Lutz C. N., Tinkelman D. The effect of diet on the efficacy onset and duration of action of procaterol hydrochloride tablets // Ann. Allergy. — 1987. — Vol. 58, N 1. — P. 59—62.
- Sterman M. B. Nutritional Factors in the Mechanism and Treatment of Epilepsy // Year Nutr. Med., 1986. — New Canaan, Conn., 1986. — P. 239—261.
- Sullivan A. C., Gruen R. K. Mechanisms of appetite modulation by drugs // Fed. Proc. — 1985. — Vol. 44, N 1, Pt. 1. — P. 139—144.
- Sullivan J. T., Naranjo C. A., Shaw C. A. et al. Kinetic and dynamic interactions of oral viqualine and ethanol in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, N 1. — P. 93—96.
- Taylor S. L., Bush R. K., Selner J. C. et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma // J. Allergy clin. Immunol. — 1988. — Vol. 81, N 6. — P. 1159—1167.
- Tillement J.-P., Albengres E., Godard Ph. Interactions medicamenteuses // Sem. hop. Paris. — 1985. — Vol. 61, N 12. — P. 781—795.
- Thomson A. H., Miller S. H. K., Green S. T., Whiting B. The effect of food on the absorption of slow-release isosorbide-5-mononitrate tablets // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 34, N 1. — P. 47—50.
- Traube M., McCallum R. W. Primary oesophageal motility disorders current therapeutic concepts // Drugs. — 1985. — Vol. 30, N 1. — P. 66—67.
- Truswell A. S. Drugs affecting nutritional state // Brit. med. J. — 1985. — Vol. 291, N 6505. — P. 1337—1337.
- Tuominen R. K., Männistö P. T., Pohto P. et al. Absorption of erythromycin acistrate and erythromycin base in the fasting and nonfasting state // J. Antimicrob. Chemother. — 1988. — Vol. 21, Suppl. D. — P. 45—55.
- Van Gossum A., Michils A., Madhoun Ph., Lecocq E. Les enterocolites medicamenteuses // Rev. med. Bruxelles. — 1986. — Vol. 7, N 3. — P. 163—167.
- Van Peer A., Woestenborghs R., Heykants J. et al. The effects of food and dose on the oral systemic availability of intraconazole in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, N 4. — P. 423—426.
- Veno K., Kawashima S., Vemoto K. et al. Effect of food on nifedipine sustained-release preparation // DICP. — 1989. — Vol. 23, N 9. — P. 662—665.
- Vincon G., Fleury B., Demontes-Mainard F. et al. Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de la cimetidine // Therapie. — 1983. — Vol. 38, N 6. — P. 607—612.
- Vyas S. P., Jain N. K., Khanna S. Formulation and performance evaluation of controlled release diclofenac tablets // J. Contr. Release. — 1989. — Vol. 10, N 2. — P. 219—233.
- Welling P. G. Interactions affecting drug absorption // Clin. Pharmacokinetics. — 1984. — Vol. 9, N 5. — P. 404—434.
- Welling P. G. Nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly // Drug-Nutr. Interact. — 1985. — Vol. 4, N 1—2. — P. 173—207.
- Wong H. B. The use of drugs in the paediatric patient // J. Singapore paediatr. Soc. — 1986. — Vol. 28, N 3—4. — P. 189—198.
- Woodcock B. G., Kraemer N., Rietbroock N. Effect of a high protein meal on the bioavailability of verapamil // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1986. — Vol. 21, N 3. — P. 337—338.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	3
Глава 1. Основные лекарственные формы для перорального применения	5
Глава 2. Фармакокинетические процессы при пероральном применении лекарственных средств	21
Основные фармакокинетические параметры и их клиническое значение	21
Особенности пищеварения и механизмы всасывания в пищеварительном тракте у человека	33
Фармакокинетика лекарственных средств при энтеральном приеме	50
Глава 3. Основные принципы взаимодействия лекарственных средств	68
Глава 4. Взаимодействие лекарственных веществ с пищей	75
Влияние пищи на всасывание и биодоступность лекарственных веществ	77
Влияние лекарственных веществ на процессы всасывания нутриентов (пищевых веществ) в пищеварительном тракте	91
Влияние пищи и содержащихся в ней фармакологически активных веществ на фармакодинамику и метаболизм лекарственных веществ в организме	104
Глава 5. Особенности лекарственно-пищевых взаимодействий при различных функциональных состояниях организма	112
Особенности взаимодействия лекарств и пищи в пожилом и старческом возрасте	113
Фармакологический эффект при взаимодействии лекарств и пищи у детей	119
Особенности лекарственно-пищевых взаимодействий при беременности	130
Этнические особенности лекарственно-пищевых взаимодействий	132
Особенности взаимодействия лекарств и пищи при различной массе тела и питании	134
Влияние алкоголя и вызываемых им нарушений на действие лекарственных веществ	141
Глава 6. Пища как источник лекарственных веществ и других ксенобиотиков	144
Глава 7. Особенности перорального приема минеральных вод и пищи	151
Глава 8. Медикаментозные поражения пищеварительного тракта	161
Заключение	180
Приложение	182
Список литературы	225

для перорального при-	3
при пероральном при-	6
и их клиническое зна-	21
всасывания в пищева-	33
при энтеральном приеме	50
действия лекарственных	68
веществ с пищей	75
пность лекарственных ве-	77
ессы всасывания нутри-	91
ном тракте	
фармакологически актив-	104
етаболизм лекарственных	112
пищевых взаимодействий	
иях организма	113
пищи в пожилом и стар-	119
действии лекарств и пищи	130
взаимодействий при беремен-	132
цевых взаимодействиях	134
пищи при различной мас-	141
рушений на действие ле-	144
венных веществ и других	150
приема минеральных вод	151
пищеварительного тракта	152

Op. 80 W.



THE BIBLE FOR THE
YOUTH OF THE
FUTURE